Aus der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. H. Schüle
des Städt. Katharinenhospitals Stuttgart

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR KOMBINATIONSTHERAPIE BLEOMYCIN – OPERATION BEIM PLATTENEPITHELKARZINOM DER MUNDHÖHLE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hans Dieter Werner Schwertfeger
aus Stuttgart
1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536516_0031

Druck: Blasaditsch GmbH · Theodor-Heuß-Platz 3 · 8900 Augsburg · Telefon 08 21/51 85 63

Aus der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. H. Schüle
des Städt. Katharinenhospitals Stuttgart

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR KOMBINATIONSTHERAPIE BLEOMYCIN – OPERATION BEIM PLATTENEPITHELKARZINOM DER MUNDHÖHLE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hans Dieter Werner Schwertfeger
aus Stuttgart
1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. H. Schüle

2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer

3. Berichterstatter: Professor Dr. E. Steinbach

MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT

Inhaltsverzeichnis Seite

A) EINLEITUNG 11
B) LITERATURÜBERSICHT 12
C) THEORETISCHER TEIL 13
11. Pharmakologie und Wirkungsweise von Bleomycin 13
1. 1. Struktur
1. 2. Pharmakologie
1. 3. Wirkungsweise
1. 3. 1. Einflüsse auf DNS und Proteinbiosynthese
1. 3. 2. Aktivierung
1. 3. 3. Inaktivierung
1. 3. 4. Zellkinetische Gesichtspunkte
2. Phasenspezifität der Wirkungen 17
2. 1. Zellkinetik
2. 1. 1. Zellzyklusphasen
2. 1. 2. Zytostatische Wirkung
2. 1. 2. 1. Teilsynchronisation
2. 1. 2. 2. Resistenzinduktion
2. 2. Morphologie
2. 2. 1. Histologische Veränderungen
2. 2. 2. Zytologische Umbildungen
3. Dosierungsmuster 23
4. Verabreichungsformen 25
4. 1. Lokal
4. 2. Regional
4. 3. Systemisch
5. Kombinationstherapie 27
5. 1. Polychemotherapie
5. 2. Bleomycin und Strahlentherapie
6. Bewertungsmaßstäbe für Heilungsquoten 29
6. 1. Hinweis auf TNM
6. 2. Remissionsbeurteilung
7. Klinische Erfahrungsberichte 31
7. 1. Remissionshäufigkeit
7. 2. Remissionsdauer
7. 3. Nebenwirkungen
7. 3. 1. Einfluß auf die Immunabwehr
7. 3. 2. Lungenkomplikation
7. 3. 3. Unspezifische Reaktionen
7. 3. 4. Hautveränderungen
7. 3. 5. Alopezie
8. Zusammenfassung 36

D) PROBLEMSTELLUNG 37
11. Therapeutische Ansatzpunkte zur Ergänzung der Operation durch Bleomycin 37
1. 1. Präoperative Chemotherapie
1. 1. 1. Okkulte Infiltrationen
1. 1. 2. Randwirkung
1. 1. 3. Lymphknotenmetastasen
1. 2. Postoperative Chemotherapie
1. 2. 1. Diskontinuierliche Tumorausbreitung
1. 2. 2. Rezidivprophylaxe
1. 2. 3. Hämatogene Metastasierung
1. 3. Verabreichungsformen des Bleomycins
1. 3. 1. Lokale Anwendung
1. 3. 2. Regionale Zufuhr
1. 3. 3. Systemische Chemotherapie
1. 4. Verbindung von prä-und postoperativer Chemotherapie
1. 4. 1. Summation der Vorteile
1. 4. 2. Generalisation
2. Theoretische Motivation für die Kombinationstherapie Bleomycin/Operation 38
3. Untersuchungen zur therapeutischen Wirksamkeit zweier Behandlungsschemata 39
3. 1. Gesamtkollektiv
3. 2. Bleomycinkollektiv
3. 3, Vergleichskollektiv
3. 4. Untersuchungsgang
E) KLINISCH-EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN 45
1. Untersuchungsmethodik 45
1. 1. Behandlungsschemata
1. 1. 1. Behandlungsschema I
1. 1. 2. Behandlungsschema II
1. 2. Aufnahmekriterien in die Untersuchungskollektive
1. 3. Kollektiv I und II
1. 3. 1. Alter bei der Operation und Geschlecht
1. 3. 2. Lokalisation
1. 3. 3. Tumorgröße und Wachstumsform
1. 3. 4. Lymphknotenbefall und Operationsradikalität
1. 4. Methodik der Untersuchung
1. 4. 1. Tumorklassifikation
1. 4. 2. Vergleichskollektiv
1. 4. 3. Remissionsbeurteilung
2. Befunde 54
2. 1. Statistik der Heilungsquoten
2. 1. 1. Behandlungsschema I
2. 1. 2. Behandlungsschema II
2. 2. Klinische Verlaufsbeobachtungen

2. 2. 1. Kollektiv I
2. 2. 2. Kollektiv II
2. 3. Histologische Befunde
2. 3. 1. Sog. frühe Randreaktionen
2. 3. 2. Sog. Spätreaktion
2. 3. 3. Veränderungen in Lymphknotenmetastasen
2. 4. Nebenwirkungen
2. 4. 1. Pulmonale Komplikationen
2. 4. 2. Pyrexie
2. 4. 3. Epitheliale Reaktionen
2. 4. 4. Alopezie
3. Ergebnisse 59
3. 1. Kollektiv I
3. 2. Kollektiv II
3. 3. Nebenwirkungen bei Kollektiv I und II
F) DISKUSSION 61
1. Diskussion der Untersuchungsergebnisse 61
1. 1. Diskussion der statistischen Heilungsquoten
1. 2. Diskussion der Behandlungsverläufe
1. 3. Diskussion der histologischen Befunde
1. 4. Diskussion der Nebenwirkungen
2. Diskussion verschiedener Therapiekonzeptionen 66
2. 1. Vergleichende Beurteilung
2. 2. Ableitung zweier Behandlungsschemata für die Kombinationstherapie Bleomycin/Operation
3. Abschließende Bewertung der beiden Schemata 67
G) ZUSAMMENFASSUNG 68
H) SCHRIFTTUM 69
I) ANERKENNUNG 79
J) LEBENSLAUF 81

A) EINLEITUNG

Die Operationsmethoden für bösartige Geschwülste im Kiefer-und Gesichtsbereich sind in den letzten Jahrzehnten zu einer solchen Perfektion ausgebaut worden, daß von Neuerungen der Operationsmethodik zur Zeit keine entscheidende Verbesserung der Heilungsquoten erwartet werden kann. Die Möglichkeiten der Kombination von Operation und Strahlentherapie sind ebenfalls weitgehend ausgeschöpft. Hoffnungen im Hinblick auf eine Verbesserung der Heilungsaussichten werden deshalb in erster Linie auf die Zytostatika gesetzt.

Die Wirkung der Zytostatika auf Plattenepithelkarzinome war wenig überzeugend, bis Bleomycin erprobt und klinisch eingesetzt wurde. Die in experimentellen und klinischen Untersuchungen nachgewiesene Wirkung von Bleomycin auf Plattenepithelkarzinome führt bei alleiniger Anwendung jedoch nur in Ausnahmefällen zur Heilung. Die erzielbaren Wirkungen der zytostatischen Behandlung mit Bleomycin lassen aber als Ergänzung zur Operation eine Verbesserung der Heilungsergebnisse erwarten.

In der vorliegenden Arbeit sollen zunächst die experimentell und klinisch erwiesenen Wirkungen von Bleomycin zusammengestellt und theoretisch deren Kombinationseffekt mit der Operation erörtert werden.

An der Klinik für Kiefer-und Gesichtschirurgie des Katharinenhospitals wurden 2 Kombinationsschemata Bleomycin/Operation entwickelt und angewandt. Im klinisch-experimentellen Teil der vorliegenden Studie soll die klinische Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung an diesen beiden Behandlungskollektiven untersucht werden.

B) LITERATURÜBERSICHT

Der Überblick über das umfangreiche Schrifttum (siehe Teil H) wird unter folgenden Gesichtspunkten ausgewählt und gegliedert:

Die Zusammensetzung und die Wirkungsweise von Bleomycin sind bedeutsam für seine antineoplastische Aktivität. Im THEORETISCHEN TEIL wird deshalb zunächst auf Arbeiten eingegangen, die sich mit seiner Biochemie und Pharmakologie sowie seinen phasenspezifischen Wirkungen auf maligne Zellen befassen [1-26].

Untersuchungen an verschiedenen Zellkulturen und experimentellen Tiertumoren sowie klinische Beobachtungen erbringen Aufschlüsse über mögliche Dosierungsmuster und Verabreichungsformen bezüglich der selektiven Wirkungen des Zytostatikums [27-35].

Verschiedene Formen der Kombinationstherapie mit Bleomycin werden auf Grund der Literaturangaben miteinander verglichen [36-53].

Es werden die Bewertungsmaßstäbe für Heilungsquoten besprochen und Berichte über bisherige klinische Erfahrungen dargestellt und diskutiert [54-97].

C) THEORETISCHER TEIL

1. Pharmakologie und Wirkungsweise von Bleomycin

1. 1. Struktur (Abb. 1)

Bleomycin ist ein Gemisch aus 16 Glykopeptiden, das in 2 Hauptgruppen eingeteilt werden kann:

Die 9 Bleomycine der A-Gruppe und die 7 des B-Komplexes setzen sich aus jeweils 6 Aminosäuren und dem Zuckeranteil aus l-Gulose und 3-0-Carboamoyl-d-Mannose (Z) zusammen und unterscheiden sich voneinander durch den endständigen Aminrest (III, s. Abb. 1).

Die Inaktivierung des Bleomycins kommt durch enzymatische Hydrolyse der Carboxyamidgruppe (II) zustande. Letztere bildet mit Metallkationen Chelatkomplexe.

Die NH_3-Gruppe am ß-Aminoalaninmolekül (I) wird für die Anlagerung des Bleomycins an die DNS verantwortlich gemacht (s. S. 15) [2, 9, 11, 79].

1. 2. Pharmakologie

Beim Versuchstier Maus beträgt die maximal tolerierte Bleomycin-Gesamtdosis 60 mg/kg Körpergewicht. Daunomycin hat im Tierversuch eine Grenzdosis von nur 19 mg/kg, und auch Mitomycin C ist zytotoxischer als Bleomycin (s. S. 21) [25, 92]. Für den Menschen ist die maximale Bleomycin-Gesamtdosis bei 5 mg/kg Körpergewicht erreicht [92].

Die Aktivität der das Bleomycin transformierenden Enzyme ist bei jeder Tierspezies verschieden und wechselt auch mit Alter, Geschlecht, Ernährungszustand und anderen Eigenheiten des Einzelorganismus.

Die Ausscheidung von Bleomycin beträgt beim Menschen in den ersten 24 Stunden nach der Injektion 40 % [68]. In den ersten 6 Stunden werden 60 %, nach 24 Stunden 80 % des Zytostatikums eliminiert [93].

Als minimale toxische Dosis werden für den Menschen 60-75 mg Bleomycin/m^2 angegeben [68]. Die Einzeldosis liegt bei 0,25-0,50 mg/kg Körpergewicht, entsprechend 1 mg/kg im Tierversuch 7, 85 . Bei intraarterieller Zufuhr wird bis zu einer maximalen Gesamtdosis von 525 mg Bleomycin gegangen (HUNTINGTON et al. 1973). Das entspricht 8 mg/kg Körpergewicht. Von 4 mg/kg oder 300 mg Gesamtdosis an aufwärts muß mit Striae und Exanthemen gerechnet werden. Die für Bleomycin spezifische Lungenfibrose tritt schon bei 150-200 mg auf (s. S. 33) [32, 72].

Bei intramuskulärer Zufuhr finden sich geringere Spitzenwerte im Serum als bei intravenöser Gabe (s. S. 26). Der Blutspiegel bleibt bei intramuskulärer Applikation jedoch für längere Zeit auf einem hohen Wert stehen [68].

Wird Bleomycin in hohen Initialdosen gegeben, um rasch auf hohe Gewebespiegel zu kommen, muß nach Erreichen dieses Zieles auf größere Dosierungsintervalle oder auf niedrigere Erhaltungsdosen umgestellt werden, weil sonst eine Kumulationsgefahr besteht (s. S. 24) [27, 76, 93].

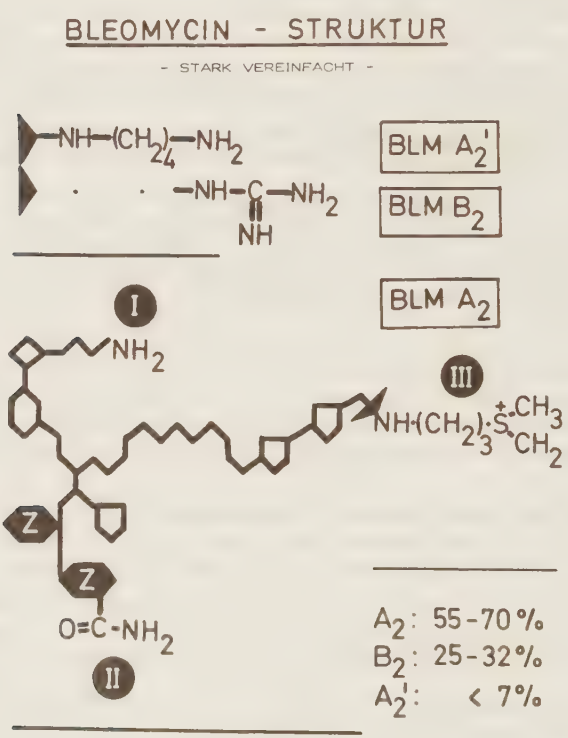


Abb. 1: Bleomycin. Strukturformel und Zusammensetzung.

1. 3. Wirkungsweise

1. 3. 1. Einflüsse auf DNS und Proteinbiosynthese

Bei genügend starker Anreicherung des Bleomycins in den Zellkernen finden sich Oligonukleotide, aber auch Nukleoside und einzelne Basen. Es hängt von der Konzentration des Zytostatikums ab, ob nur Nukleoside und Basen oder ganze Nukleotide aus dem DNS-Strang gerissen werden [2, 8, 9]. Je höher die verabreichte Menge ist, desto häufiger treten Brüche der DNS-Kette auf. Als Folge wird das Zellwachstum vermindert (HAIDLE 1971).

Bleomycin wirkt auf zweierlei Weise zytostatisch [3, 9]:

I. Direkte Wirkung. Veränderung des Basengehalts der DNS.

In isolierten Enzymsystemen kann eine Abspaltung der Thyminbasen durch Bleomycin hervorgerufen werden (UMEZAWA et al. 1973). Diese defekte DNS ist in der Lage, DNS-abhängige Enzymsysteme schon bei niedrigen Konzentrationen nicht-kompetitiv zu hemmen [10]. Der Uridibeinbau in die RNS kann jedoch weitergehen, sodaß die an Enzymproteine gebundenen, normalen Stoffwechselvorgänge weitgehend unbeeinflusst bleiben [10, 68].

II. Indirekte Wirkung. Interaktion mit DNS-Synthese-System (Matrizeninaktivierung) und Enzymunterdrückung.

Das aktive Ende des DNS-Stranges wird maskiert, welches als Erkennungsregion für die enzymatische Verlängerung der DNS-Kette dient [3, 6]. Die Kernsubstanz kann sich im Rahmen von Teilungsvorgängen nicht mehr verdoppeln.

Es besteht eine enge Beziehung zwischen der klinischen Wirksamkeit des Bleomycins auf bestimmte Zellen und Gewebe und den jeweils dort stattfindenden komplexen Enzymwirkungen [3]. Die differenzierten Wechselwirkungen zwischen dem Zytostatikum und den Polymerasen werden durch die zellspezifischen Polymeraseaktivitäten und die individuelle Morphologie der DNS in den verschiedenen Zellen und Geweben verständlich.

Die Quartärstruktur der DNS wird durch niedrigmolekulare Proteine stabilisiert. Durch den Angriff des Bleomycins auf die Strukturproteine entstehen an der DNS Bruchstellen [8]. Daneben können DNS-depolymerisierende Enzyme durch das Zytostatikum verstärkt wirken, weil sich Bleomycin direkt an Enzymmoleküle anlagern kann [4, 6, 8, 9, 11].

Ein derartiger Mechanismus wird bezüglich der Interaktion des Bleomycins mit dem Reparaturenzym der DNS vermutet [6, 29, 44, 72]. Actinomycin D beeinflusst dieses Enzymsystem erst in höheren Konzentrationen [6]. Für die Wirkung des Enzymkomplexes ist eine niedrige Wachstumsgeschwindigkeit günstig, weil dann die Zeit für Reparaturleistungen der Zellen vor den ersten Replikationsversuchen

länger ist [29]. Solange die Reparaturenzyme durch Bleomycin direkt inhibiert werden, ergibt sich eine gesteigerte Strahlenempfindlichkeit des Gewebes, die Grundlage des Synergismus zwischen der Wirkung des Zytostatikums und strahlentherapeutischen Maßnahmen ist (s. S. 27 f.)[47, 72].

1. 3. 2. Aktivierung

Die Aktivierung des Bleomycins ist vom spezifischen Stoffwechsel einer Zelle, ihrer Enzymverteilung im jeweiligen Zeitpunkt und vom Alter des Individuums abhängig [9, 11, 96]. In Karzinomzellen kann sich mehr Bleomycin ansammeln als in Zellen eines mesenchymalen Tumors. In Haut und Lungengewebe befinden sich in bestimmten Zeiträumen größere Mengen vom Zytostatikum als in Leber oder Niere (s.S. 33 f.).

1. 3. 3. Inaktivierung

Die Inaktivierung des Bleomycins erfolgt besonders in der Haut verlangsamt. Deshalb sind seine toxischen Wirkungen dort entsprechend hoch [16].

1. 3. 4. Zellkinetische Gesichtspunkte

Neben der Hemmung der DNS-Synthese in wachsenden Zellen führt Bleomycin auch zu Strangbrüchen bei Zellen, die sich außerhalb der Synthesephase des Generationszyklus befinden. Die Zahl der Zellen, die in die Interphase übergehen, wird sich dadurch vermindern (s. S. 20) [27].

Eine durch Bleomycin hervorrufbare primäre Hemmung der DNS-Synthese wird von mehreren Autoren bezweifelt (NAGATSU et al. 1971). Diese denken an einen prämitotischen Block, der die Verhinderung der DNS-Synthese erst sekundär durch einen Aufstau der Kernsubstanz induziert (s. S. 28) [7].

Im Gegensatz zum Bleomycin stoppt Actinomycin D den Zellzyklus vor allem in der postmitotischen Phase. Alkylierende Zytostatika, Mitomycin C und Röntgenstrahlen wirken ähnlich wie Bleomycin [13, 14, 20, 25].

2. Phasenspezifität der Wirkungen

2. 1. Zellkinetik (Abb. 2)

2. 1. 1. Zellzyklusphasen

Der Generationszyklus einer Zellpopulation setzt sich aus folgenden 4 Abschnitten zusammen:

I. Synthese-Phase (S): Die S-Phase dauert am längsten. Nur in dieser Phase wird die DNS für die Zellvermehrung neu gebildet [29].

II. Prämitotische Phase (G_2): In der G_2-Phase laufen die Vorgänge der Translation und Transskription ab [12]. Die Zellen bereiten sich durch verstärkte Ausbildung ihrer Organellen auf die Teilung vor.

III. Mitosephase (M): Die M-Phase ist am kürzesten. Die zur Zellteilung notwendigen Syntheseleistungen sind weitgehend abgeschlossen.

IV. Postmitotische Phase (G_1): Die G_1-Phase ist wie die nachfolgende S-Phase von längerer Dauer. Bereits in ihrem späten Teil beginnt sich die DNS-Helix zu replizieren [27].

Die RNS-und Proteinbiosynthese findet in allen Zellzyklusphasen statt [29].

An Hamster-und Mäusezellkulturen wurden unterschiedliche Phasenempfindlichkeiten gegenüber Bleomycin festgestellt (BARRANCO et al. 1971, TERASIMA et al. 1970, 1972). Wenn eine Kultur aus Zellen in verschiedenen Phasen besteht, so sind unterschiedlich stark angreifbare Zellfraktionen nachzuweisen. Von asynchron wachsenden Zellen sind solche in der kurzen M-Phase am leichtesten zu schädigen, gefolgt von denen in der G_2-, der frühen S-, der späten S-und schließlich der G_1-Phase [12, 25, 26].

Für eine selektive Chemotherapie mit Zytostatika ist die biochemische Ähnlichkeit zwischen neoplastischen und normalen Zellen während der Teilung von Nachteil, die trotz mancher Stoffwechselverschiedenheiten besteht [29].

Die Zykluszeiten für unterschiedliche Zelltypen bei Tier und Mensch sind einer Aufstellung zu entnehmen (s. Tab. 1).

Entsprechend den in Tabelle 1 angegebenen Werten für die Zellzyklusphasendauer, haben zum Beispiel bei den Zellen eines Hauttumors die Einzeldosen nach erfolgter Teilsynchronisation in ungefähr 2 1/2-tägigen Abständen aufeinanderzufolgen, um wirksam zu bleiben (s. S. 23 u. Abb. 7).

Tabelle 1: Zellzykluszeiten

	TC	TG_2	TM	TG_1	TS
SKIPPER et al. 1970 (TG_2 bis TG_1):					
Junge L 1210 Leukämiezellen in vivo	12,8		3,8		9
Leukämiezellen bei akuter myeloischer Leukämie (Log-Phase)	55(18)		30-40(6)		20(12)
Leukämiezellen bei akuter lymphatischer Leukämie	55		30-40		20
Zellen eines primären Hauttumors	67		48		19
Melanomzellen	80-90		58-72		24
Zellen eines Brustkrebses	41		18		22
TERASIMA et al. 1970:					
HeLa-Zellen und L 5-Mäusezellen in vivo	22	4	1	8,5	8,5
BARRANCO et al. 1971:					
Ovarialzellen beim Hamster in vivo	12,5	1,5	0,5	2,5	8

TC: mittlere Zellzykluszeit etc. in Stundeneinheiten.

2. 1. 2. Zytostatische Wirkung (Abb. 2)
Die Zytostatika werden in 3 Klassen eingeteilt, je nach ihrem Angriffspunkt im Zellzyklus (SKIPPER et al. 1970):

I. S-Phasenspezifische, zum Beispiel Arabinosyl-Cytosin.

Die DNS-Replikation wird verhindert. Die Änderungsrate der Metaphasezeiten TG_2 bis TG_1 einer Tumorzellpopulation ist für die Therapie bedeutsam. Diese Zytostatika haben den Nachteil, nur Zellen zu hemmen, die gerade DNS replizieren. Normalerweise befinden sich kaum 3/4 aller Zellen zu einer bestimmten Zeit in der S-Phase. Der wirksame Serumspiegel muß über einen relativ langen Zeitraum aufrecht erhalten werden, um alle Zellen beeinflussen zu können. Die Zellabsterberate während der Phasen mit einer wirksamen Zytostatikum-Konzentration muß größer sein als das Ausmaß der Reparaturleistungen in Phasen niedrigerer Wirkstoffspiegel.

Eine weitere Erschwernis ist die oft sehr lange Dauer der Interphase, die zum Beispiel bei Leukämiezellen 35 Stunden und mehr betragen

kann (s. Tab. 1). Bei fortgeschrittenen menschlichen Neoplasien ist auch die Dauer der Metaphase verlängert.

Die Langzeitbehandlung birgt die Gefahr der Überdosierung, der durch gleichzeitige Verordnung des Metaboliten begegnet werden muß unter Inkaufnahme einer Wirkungsabschwächung.

Der Einfluß des Arabinosyl-Cytosins auf L 1210-Zellen wird in Abbildung 2 veranschaulicht.

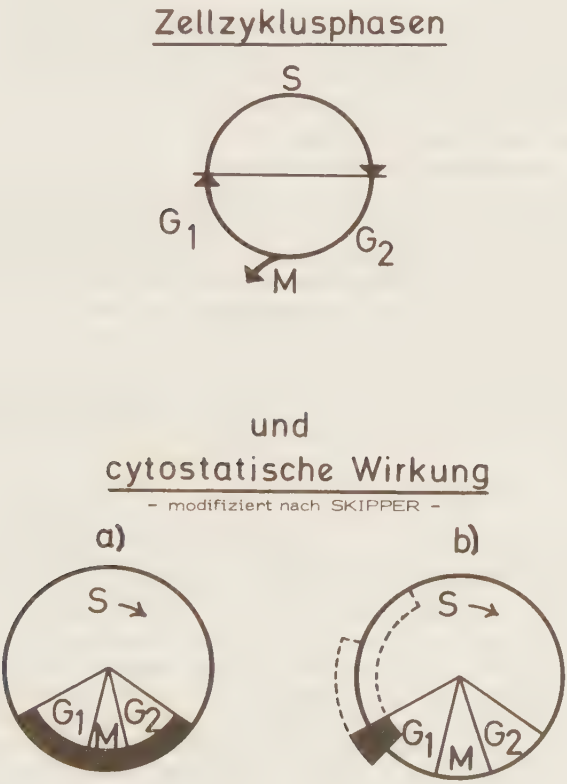


Abb. 2: Zellkinetik. Zellzyklusphasen und zytostatische Wirkung.

a) Ausgangspunkt: Alle Zellen in G_2 und M werden sich verdoppeln. Durch den DNS-Synthese-Block gelangen keine Zellen mehr in die

prämitotische Phase.

b) Nach 3 Stunden: Alle Metaphase-Zellen und die Zellen der neuen Generation gelangen allmählich in die S-Phase, wo sie dem Einfluß des Zytostatikums unterliegen, solange dieses in wirksamer Konzentration vorliegt.

II. S-Phasenspezifische Zytostatika mit selbstbegrenzender Wirkung, zum Beispiel Methotrexat.

Wie Bleomycin beeinflusst Methotrexat die RNS-und Proteinbiosynthese. Es können sich weniger Zellen aus der Metaphase in die Interphase entwickeln und der Zelluntergang in der S-Phase verlangsamt sich. Diese Zytostatika sind wegen ihrer vielfältigen Angriffspunkte, die in der Zahl ihrer Enzyminteraktionen zum Ausdruck kommt, noch schwieriger zu dosieren als die S-Phasenspezifisch wirkenden Agentien (SKIPPER et al. 1970).

III. Phasenunspezifische Zytostatika, zum Beispiel alkylierende Substanzen, Daunomycin, Actinomycin D.

Asynchron wachsende Zellen werden am besten durch phasenunspezifische Zytostatika erfasst. Sie sind in ihrer Wirkung stark konzentrationsabhängig. Bei diesen Zytostatika ist über einen breiten Konzentrationsbereich eine hohe Zellabsterberate zu finden. Mit einer einzigen hohen Dosis kann ein schneller Zelltod herbeigeführt werden [29].

2. 1. 2. 1. Teilsynchronisation
Durch eine Blockierung des Zellzyklus wird die phasensynchrone Proliferation nahezu aller Zellen eingeleitet. Nach Aufgabe des Synchronisationsblocks kann der Therapiestoß mit dem Zytostatikum erfolgen [67].

Die Kontrolle des Synchronisationsgrades ist auf dem Weg über die Bestimmung von Zellinhaltsstoffen durch Aufzeichnung von Fluoreszenzsignalen auf Histogrammen zu bewerkstelligen. Auf diese Weise ist die Phasenverteilung der Gesamtpopulation als Verteilungsmuster der DNS zu verschiedenen Zeiten darstellbar [19, 23].

2. 1. 2. 2. Resistenzinduktion
Zeitabhängige Dosis-Wirkungs-Unterschiede während des Zellzyklus werden auf eine exponentielle Inaktivierung des Bleomycins mit nachfolgender Resistenzinduktion zurückgeführt. Anfänglich empfindliche Zellfraktionen werden nach Selektion später resistent [25, 26, 30]. Diese Resistenzentwicklung spricht, abgesehen von Dosierungsproblemen, gegen die Langzeitbehandlung mit Zytostatika (s. S. 19).

Mehrere Autoren berichten, daß die Wirkung von Bleomycin von bestimmten Dosisgrößen an aufwärts nachläßt; sie begründen dies mit der Inaktivierung oder dem Abbau des Zytostatikums (s. S. 23) [12].

Nach Aussetzen der Bleomycin-Verabreichung entsteht eine erneute Sensibilisierung. Diese wird gemäß der instabil-adaptierbaren Resistenz durch die Teilsynchronisation bewirkt, die sich nach selektivem Untergang einer gewissen Zellzahl ergibt [26].

Die Empfindlichkeit gegenüber Bleomycin erreicht ihren Höchstwert 10 Stunden nach der Teilung. Dieses Maximum fällt in die Zeit der frühen S-Phase, die an Bedeutung für den Wirkungszeitpunkt des Zytostatikums gewinnt. Mitomycin C ist in gleichen Dosen zytotoxischer als Bleomycin, weil es keine postmitotische Resistenz aufweist (s. S. 13) [25].

Die Verdoppelungszeit der Tumormasse des Mundhöhlenkarzinoms beträgt bei vollständuger Mitoseaktivität knapp einen Monat. Die Neoplasie muß mindestens ebensolange dem Zytostatikum ausgesetzt werden, damit es die empfindlichsten Phasen des Zellstoffwechsels treffen kann.

Die optimale Bleomycinwirkung hängt von der zeitlichen Abfolge der Einzeldosen ab (s. S. 17, S. 23 f. u. Abb. 7) [34]. Das Zytostatikum muß an möglichst alle Malignomzellen herangebracht werden, die sich im Proliferationsstadium befinden. Es empfiehlt sich eine Anwendungsweise über mehrere Wochen (s. S. 23) [35].

Die unterschiedlichen Angriffspunkte der Zytostatika und die noch unzureichenden Kenntnisse über ihre genaue Wirkungsweise machen es schwierig, ein optimales Dosierungsmuster herauszufinden. In jüngster Zeit scheint es gelungen zu sein, mittels der Impulszytophotometrie für die Bedürfnisse des klinischen Alltags den bestmöglichen Konzentrationsverlauf zu bestimmen (ESSER et al. 1975, PAPE et al. 1976).

2. 2. Morphologie

2. 2. 1. Histologische Veränderungen

Zur Erfassung der geweblichen Veränderungen unter der Bleomycin-Behandlung wurden bei einer systematischen Untersuchung von 9 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle wiederholt Biopsien entnommen (MICHAELS et al. 1973). Bei 5 von ihnen fanden sich bald nach der ersten intramuskulären Bleomycininjektion größere und zahlreichere Hornperlen als zu Beginn der Behandlung. Einzelne Zellen waren nach einer Woche stärker verhornt als vorher. Nach 12 Tagen ab Therapiebeginn waren bereits alle Tumorzellen verhornt. 4 bis 6 Wochen dauerte es, bis Zellfusionen erfolgten. Klinisch verringerte sich die Tumormasse bei 3 der 5 Patienten (s. Tab. 2). Bei 2 der 9 Untersuchten änderte sich der Verhornungsgrad unter der Behandlung mit Bleomycin nicht [20].

Das nach der Therapie mit Bleomycin gehäufte Vorkommen von Hornperlen wird von mehreren Autoren beschrieben. Diese Massen liegen

als zentrale Keratinhaufen im Bindegewebe und sind durch einen peripheren Zellsaum gegen dieses abgegrenzt. Um die Hornperlen herum sammeln sich nach Endoreduplikationen und Endomitosen vielkernige Riesenzellen an [7, 10, 15, 37, 82].

Bleomycin steigert durch seine selektive Wirkung auf weniger differenzierte Karzinomzellen, die eine hohe Mitoserate haben, den Differenzierungsdrad einer Neoplasie. Die Vermehrung der Tonofibrillen ist als Differenzierugsmerkmal zu werten. Wenn die Zahl der Tonofibrillen erfassbar würde, ließe sich die zu erwartende zytostatische Wirkung bei fortgesetzter Therapie vorhersagen [20, 22].

2. 2. 2. Zytologische Umbildungen

An Rattenleberzellen werden hauptsächlich das Ergastoplasma betreffende Veränderungen des Zytoplasmas nach Bleomycinzufuhr beobachtet, die auf eine Störung der Proteinsynthese zurückgeführt werden. Das Ausmaß hängt vom Zellzyklusphasenablauf und den sich in ihm ansammelnden unterschiedlichen Konzentrationen des Zytostatikums ab. Die Membranstrukturen bilden sich um. Der Leistungsstoffwechsel verschiebt sich, worauf die qualitativ veränderten Mitochondrien hindeuten [22].

Bei Patienten, die durch ihren Chromosomenaufbau für Neoplasien disponiert sind, ist eine Überdosierung des Bleomycins zu vermeiden. Das Zytostatikum wirkt selbst potentiell karzinogen wegen seiner chromoklastogenen Eigenschaften [14].

3. Dosierungsmuster

Viele Autoren treten für die fraktionierte Dosierung über eine genügend lange Expositionszeit ein [26, 27, 28, 29, 30, 46, 68].

Eine zyklische Dosierung mit freien Intervallen vermindert die Toxizität des Zytostatikums, ohne die therapeutische Wirkung zu verkleinern (JØRGENSEN 1972). Die Konzentration muß für die Einzeldosis so hoch gewählt werden, daß das Bleomycin bis zum nächsten Zyklus wirksam bleibt. Dabei darf keine Akkumulation ausgelöst werden. Eine Dosierung des Bleomycins von 30 mg intravenös bis zur Gesamtdosis von 300 mg in 3-oder 4-tägigen Abständen wird bezüglich Gesamtdauer und Verträglichkeit der zytostatischen Behandlung als optimal bezeichnet [27, 66]. Die Zahl der Dosen wird den Reaktionen des Patienten und dem klinischen Ansprechen des Tumors angepaßt. Erholungspausen können notwendig werden, in denen das Zytostatikum in weniger aktiven Konzentrationen vorliegen muß [29].

Die Intervalle zwischen den wirksamen Serumspiegeln müssen mit ungefähr 15-20 Stunden etwas kürzer als die mittlere DNS-Synthesezeit gewählt werden, um die phasenspezifische Wirkung optimal auszunützen (s. Tab. 1).

Es muß bis zu 10 Wochen lang dosiert werden, damit möglichst viele neoplastische Zellen erfasst werden können (s. S. 21). Beim Bleomycin sind jedoch längere Intervalle zwischen den Einzeldosen und eine ungefähr 6-wöchige Expositionszeit zulässig, weil es nicht nur die DNS wachsender Zellen in der S-Phase angreift (s. S. 16 u. S. 20).

Bei rein phasenunspezifischer Wirkung des Bleomycins würden wenige, maximal tolerierte Einzeldosen ausreichen, um in kurzer Zeit das Behandlungsziel zu erreichen (s. S. 20).

Die begrenzte Verträglichkeit läßt es ratsam erscheinen, sich mit niedrigen Dosen einzuschleichen. Die Pausen zwischen den Einzeldosen dürfen nicht zu lange dauern, da Tumorzellen binnen 1 bis 4 Tagen regenerieren können [29, 32, 79, 88].

Nach anfänglicher Resistenzinduktion bei täglicher Dosierung in der ersten Woche wird im Anschluß an das Aussetzen der Bleomycinzufuhr ein Resistenzverlust beobachtet. Dieser kann durch ein sich in den Folgewochen anschließendes fraktioniertes Dosierungsmuster ausgenützt werden (TERASIMA et al. 1972, s. S. 20 f. u. Abb. 7). Mit unterschiedlichen Konzentrationen des Zytostatikums sind dieselben Wirkungen zu erzielen, wenn die Einzeldosen in zeitlicher Phasenverschiebung verabreicht werden [26].

Durch die an zellkinetischen Gegebenheiten ausgerichtete Dosierungsweise (geschickte Verabfolgung der Einzeldosen bei niedrigerer

Gesamtdosis) kann ein nur größeren Mengen adäquates Behandlungsergebnis erzielt werden. Allerdings muß der Resistenzverlust vor der Verabreichung der Teildosis eingetreten sein, weil sonst die Gesamtdosis zu hoch wird und der therapeutische Index abnimmt [26].

Die genaue Aufklärung des Resistenzmechanismus, die Induktionsüberwachung und die Kontrolle der Synchronisationsrate, sind für das differenzierte Vorgehen gegen neoplastische Zellen bedeutungsvoll (s. S. 28).

Die obengenannten theoretischen und praktischen Überlegungen bezüglich Dauer und Form der zytostatischen Behandlung mit Bleomycin werden bei dem im Rahmen der vorliegenden Untersuchung angewandten Dosierungsmuster berücksichtigt (s. Abb. 7).

4. Verabreichungsformen

Grundsätzlich kann Bleomycin auf dreierlei Weise eingesetzt werden:

I. Lokal (intralymphatisch, intrafokal);
II. Regional (intraarteriell);
III. Systemisch (intramuskulär, intravenös).

4. 1. Lokal [20, 33, 42, 53, 54, 57, 75, 77, 78, 79, 80].
Bleomycin wird in der Regel nur bei gynäkologischen Malignomen lokal verabreicht [71, 91]. Im Kiefer-Gesichts-Bereich kann die lokale Therapie mit Bleomycin bei Rezidiven und als palliative Maßnahme angezeigt sein [77]. Die lokale Anwendung in Verbindung mit einer Neck dissection wird bei Lymphknotenmetastasen erwogen, weil nach regionaler oder systemischer Verabreichung des Zytostatikums die Wirkung auf Lymphknoten als unzureichend beteichnet wird [78, 79].

4. 2. Regional [31, 32, 33, 34, 35, 38, 52, 54, 57, 64, 65, 66, 67, 74, 75, 76, 80, 96].
Als Vorteile der regionalen arteriellen zytostatischen Therapie gegenüber der systemischen werden genannt:

a) bei kleineren Einzeldosen höhere lokale Konzentration;
b) lokale onkolytische Wirkung erhöht;
c) systemische Toxizität herabgesetzt;
d) größere Gesamtdosis möglich;
e) Halbwertszeit verlängert;
f) Resistenzentwicklung gedämpft;
g) Kapillarkonzentration gesteigert;
h) Synchronisation gesunden Gewebes verhindert;
i) Rezidivprophylaxe verbessert
[31, 32, 34, 38, 66, 67].

Mögliche Komplikationen und Nachteile:

a) Gefäßendothelschädigungen;
b) Infektionsgefährdung;
c) Blutungsrisiko;
d) Thrombosegefahr;
e) keine ausreichende systemische Konzentration gegen okkulte Mikrometastasierung;
f) Paraperfusionen möglich;
g) Nekrosenbildung an Akren;
h) Hautreaktionen verstärkt;
i) hoher Überwachungs-und Pflegeaufwand
[31, 32, 35, 64, 76].

4. 3. Systemisch [33, 37, 50, 63, 78, 85, 88, 96 (alle i. m.); 28, 33, 37, 38, 42, 50, 52, 53, 54, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 75, 76, 77, 80, 82, 84, 85, 90, 96 (alle i. v.)].

Bei den großen Behandlungsreihen in Japan wurde Bleomycin in der Fälle intravenös verabreicht. Die restlichen Patienten erhielten das Zytostatikum auf intraarteriellem oder intramuskulärem Wege (UENO et al. 1973).

Nach präoperativer systemischer Zufuhr des Bleomycins [illegible] histologisch Einflüsse auf Lymphknotenmetastasen festgestellt werden [37, 78, 79]. Die systemische ist der regionalen Chemotherapie überlegen, wenn die Neoplasie generalisiert ist und wenn während der Operation verstärkt maligne Zellen ins Blut ausgeschwemmt werden [54, 57].

Pharmakokinetische Unterschiede zwischen intravenöser und intramuskulärer Zufuhr des Bleomycins drücken sich in Bezug auf das Auftreten der Lungenfibrose aus, die bei intravenöser Applikation fast 4 mal so häufig beobachtet wurde (s. S. 13 u. Tab. 3) [50].

Bleomycin wurde bislang meistens in Form von Schnell-oder Kurzinfusionen über Zeiträume von 4 bis 10 Wochen in fraktionierter Dosierung intravenös verabreicht [28, 66, 68, 79, 80, 82]. Mit intraarteriellen Infusionen können im Perfusionsgebiet die höchsten Bleomycinkonzentrationen erreicht werden (BITTER 1974). Ausgeschwemmte Tumorzellen sind dagegen durch intravenöse Verabreichung des Zytostatikums am besten zu erfassen.

Bleomycin kann, nach einem an zellkinetischen Daten orientierten Dosierungsmuster eingesetzt, eine große therapeutische Br[illegible] Die guten Durchblutungsverhältnisse im Kopf-Hals-Bereich [illegible] Einfachheit des Verfahrens lassen die intravenöse Applikation als die Methode der Wahl erscheinen, zumal mit ihr die höchsten [illegible] im Serum zu erzielen sind (s. S. 14).

5. Kombinationstherapie

5. 1. Polychemotherapie

In der Kiefer-und Gesichtschirurgie wird häufig die Bleomycin-Methotrexat-Kombination angewandt [38, 64, 65, 66, 67, 74, 77].

Bei einer Kombinationstherapie sollen sich die Wirkungen der Einzelkomponenten addieren, im Idealfall sogar potenzieren, während dies bei den Nebenwirkungen nicht erwünscht ist [14, 39, 62, 64, 67, 74]. Es ist bei der Bleomycin-Methotrexat-Kombination einerseits möglich, die Maximaldosis der Einzelkomponenten wie bei der Monochemotherapie beizubehalten, weil die dosisbegrenzenden Nebenwirkungen nicht deckungsgleich sind. Andererseits ermöglichen es die in Kombination gesteigerten Wirkungen, die Dosis auf 1/4 bis 1/3 zu erniedrigen (BITTER 1974).

Bleomycin kann die Remissionsdauer verlängern, wenn es zusammen mit anderen Zytostatika verabreicht wird [49]. Die Behandlungserfolge können verbessert werden durch eine auf den Zellzyklusablauf abgestimmte sequentielle Kombination unterschiedlich phasenspezifisch wirkender Zytostatika. Antimitotika (Vincristin) wirken gleich dem Bleomycin sofort, während Methotrexat eine Latenzzeit hat und langsamer inaktiviert wird [31, 54, 57]. Bleomycin wird im Rahmen einer konsekutiven Kombinationsbehandlung zusammen mit Vincristin und ähnlich wirkenden Zytostatika verordnet, weil durch Wirkungsmaxima in gleichen Zellzyklusphasen ein Synergismus besteht. Antimitotika führen bereits vor der Anwendung des Bleomycins zu einer Synchronisation [43, 45, 94].

Die bislang noch nicht beobachtete Kreuzresistenz nach Therapie mit Bleomycin in Verbindung mit anderen zytostatisch wirkenden Antibiotika macht es für die Kombinationstherapie wertvoll [73].

5. 2. Bleomycin und Strahlentherapie

Der Begriff "synergisierte Zytostase" läßt sich auch auf die kombinierte zytostatisch-radiologische Behandlung übertragen [31]. Das Zytostatikum wird im Anschluß an die Bestrahlungsserien eingesetzt. Somit können die durch die Strahlentherapie primär gesetzten Defekte an der DNS wegen der nachfolgenden Blockade der Reparaturenzyme nicht repariert werden (s. S. 15 f) [47, 72].

In Tierexperimenten wurde nachgewiesen, daß die simultane Anwendung von Chemo-und Radiotherapie den Synergismus steigert (JØRGENSEN 1972). Es ergab sich dabei eine im Vergleich zur intermittierenden Behandlung gleichbleibende Toxizität des Bleomycins [44]. Der therapeutische Index kann weiter angehoben werden durch zyklische Gabe kleinerer Einzeldosen (s. S. 23 f.) und durch die gleichzeitig mögliche Reduktion von Strahlendosis und Bleomycinquantum [15, 28, 36, 37, 47]. Die maximale klinische Gesamtdosis wird bei der Kombinationstherapie in den meisten Fällen nur noch 180 mg Bleomycin

betragen. Dies kann zur Einschränkung der Nebenwirkungen führen [36, 50]. Es wird angegeben, daß sich dadurch auch die Operabilität von Patienten verbessern lasse, die als inoperabel anzusehen waren [36, 37, 78]. Bei Nachuntersuchungen ergaben sich günstigere Operationsergebnisse und eine bessere prognostische Beurteilung [46].

Die Simultantherapie trägt zur Verkürzung der Behandlungsdauer und zur Verstärkung der zytostatischen Wirkung bei [50, 67, 78, 79, 80, 84]. Die Radiatio hat ungefähr 4 bis 6 Stunden nach der letzten vorausgegangenen Bleomycininjektion eines Zyklus zu erfolgen [17, 19, 36, 53].

Eine differenziertere Zeitwahl zwischen den Bestrahlungsintervallen läßt dem Ziel einer Potenzierung der Wirkungen näherkommen (ESSER et al. 1975). Mehrere Autoren heben die Bedeutung der besonders strahlensensiblen G_2-Phase für die Kombinationstherapie hervor. Durch Bleomycin wird ein prämitotischer Block herbeigeführt, der erst nach einer Dauer von 10 bis 14 Stunden unter laufender Kontrolle der Synchronisationsrate aufgegeben werden darf. In der Folge kann der Zellzyklus während der Bestrahlung synchron durchwandert werden [12, 13, 19, 23, 24, 40].

Die Behandlungsergebnisse nach alleiniger Anwendung von Bleomycin sind der Kombinationstherapie mit weiteren Zytostatika oder strahlentherapeutischen Maßnahmen unterlegen (BITTER 1973, RYGÅRD et al. 1974, s. Tab. 2). Es kann jedoch noch nicht beurteilt werden, welches andere Zytostatikum den besten Synergismus zum Bleomycin zeigt, und wie die radiologische Begleittherapie im Vergleich zur reinen Polychemotherapie abschneidet. Die Vergleichbarkeit obengenannter Therapieverfahren leidet oft unter zusätzlich durchgeführten operativen Maßnahmen.

6. Bewertungsmaßstäbe für Heilungsquoten

6. 1. Hinweis auf TNM

Die Tumorklassifikation und die davon abgeleitete Stadieneinteilung ermöglicht es, klinische Befunde zusammenzufassen und gegeneinander abzugrenzen. Es ist das Ziel, Behandlungsergebnisse vergleichend bewerten zu können [57]. Das TNM-System soll nur bei unvorbehandelten Patienten angewandt werden, um Verfälschungen der Heilungsquoten bei der Beurteilung zu vermeiden [57, 60].

Nch den ersten Erfahrungen an einem großen, gepoolten Krankengut wurde die Klassifikation weiter differenziert (SPIESSL et al. 1973):

T-Kategorie. Es hat sich gezeigt, daß Größenvariationen von unterhalb 2 cm Durchmesser keinen Einfluß auf die Prognose des Mundhöhlenkarzinoms haben [58].

N-Kategorie. Der prätherapeutische Lymphknotenbefund ist von wesentlichem Einfluß auf die Erfolgsstatistik. Deshalb wird gefordert, das Ergebnis der histologischen Untersuchung nachträglich in die Tumorformel aufzunehmen. Unabhängig von seiner anatomischen Lage in den Halsweichteilen wird jeder fixierte Lymphknoten der Kategorie N_3 zugeordnet [58].

M-Kategorie. Die Wahrscheinlichkeit der Absiedlung maligner Zellen ist von der Geschwindigkeit ihrer zentripetalen Fortleitung im regionären Lymphabflußsystem und der Wachstumsgeschwindigkeit einer manifesten Lymphknotenmetastase abhängig. Für die Generalisation (M_1) ist es ohne Bedeutung, ob zervikale Lymphknoten homolateral, bilateral oder kontralateral tastbar sind. Ein nur einseitiger pathologischer Lymphknotenbefund ist eigens zu klassifizieren (N_1) [58].

6. 2. Remissionsbeurteilung

Zahl, Ausmaß und Dauer der Remissionen, das heißt des vorübergehenden Zurücktretens der Krankheitserscheinungen, wie auch die Zeit partieller Rückbildungen, sind entscheidend, um Therapieverfahren vergleichend beurteilen zu können [15, 40].

Für die Bewertung des Therapieerfolgs wurden Richtlinien angegeben, in denen zwischen einer subjektiv empfundenen und einer objektiven Besserung des Krankheitsbildes unterschieden wird (KARNOFSKY 1961, 1967). Der Grad der Rückbildungen nach Bleomycintherapie wird unterteilt in Vollremission (4 Wochen ohne klinische Erscheinungen), Teilremission (50 %-ige Besserung für einen Monat) und Versagen (Progredienz unter der Behandlung, stationäres Verhalten). Ferner sind die Begriffe volle, gute (mehr als 50 %-ige) und mäßige Ansprechbarkeit gängig (s. Tab. 2) [61, 72].

Die Erfolgsmitteilungen über die bisherigen Therapieverfahren drücken die hohe lokale Rezidivquote des Mundhöhlenkarzinoms aus. Die

Rezidivhäufigkeit ist in den ersten 15 Monaten nach dem operativen Eingriff am größten. Das erste postoperative Jahr gilt deshalb als entscheidend für die weitere Prognose [34, 41, 42, 57, 59]. Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle können schon ab einer Remissionsdauer von 6 Monaten als rezidivfrei bezeichnet werden [57].

Die minimale Überlebensrate (MSR), die auch außer Nachkontrolle geratene Patienten umfasst, wird zur Stadieneinteilung in Beziehung gesetzt. Die Gültigkeit einer retrospektiv vorgenommenen Einteilung des Krankengutes kann auf diesem Weg bestätigt werden [57]. Es sollte versucht werden, die Patienten herauszufinden, welche durch einen Unfall oder postoperative Komplikationen erwiesenermaßen vorzeitig ad Exitum kamen, um einer negativen Verfälschung von Behandlungsergebnissen vorzubeugen [58]. Als Prognoserichtmaß dient die unkorrigierte Überlebensquote, bei der auf die Differenzierung der Todesursachen verzichtet wird [56, 57].

7. Klinische Erfahrungsberichte

7. 1. Remissionshäufigkeit

Plattenepithelkarzinome im Kopf-und Halsbereich lassen sich, verglichen mit epithelialen Malignomen anderer Regionen, am erfolgreichsten mit Bleomycin behandeln [68, 81]. Die Veränderungen unter der Therapie mit dem Zytostatikum hat eine japanische Untersuchergruppe in 4 Wirkungsstufen eingeteilt (UENO et al. 1973). In über der Hälfte aller Fälle sprechen die Neoplasien auf Bleomycin eindeutig an. Wangenschleimhautkarzinome reagieren besonders gut [96].

Als Kriterium, ob eine Behandlung mit Bleomycin ausreichend ist, wird die Höhe der erforderlichen kumulativen Dosis bis zum Wirkungseintritt angegeben. Wenn bei 2 Einzeldosen von jeweils 15 mg pro Woche die Neoplasie eindeutig kleiner wird (nach einer Teildosis zwischen 50 und 150 mg Bleomycin), ist der weitere Einsatz des Zytostatikums bis zur vollen Dosis zu rechtfertigen [96]. Nach 5-wöchiger zytostatischer Therapie, entsprechend 150 mg Bleomycin, treten bei 86 % der Patienten Remissionen auf, Nach 2 Wochen und 50 mg Bleomycin geschieht dies erst bei 24 % [96]. Die Wirksamkeit des Zytostatikums ist bei unvorbehandelten Patienten ausgeprägter als bei chirurgisch oder radiologisch anbehandelten im Verhältnis 49 % zu 23 % [78, 79, 96].

Die Schleimhautdefekte reepithelisieren unter Bleomycin normal [96]. Häufigkeit und Ausmaß der Remissionen, ermittelt aus anderen Untersuchungen, zeigt Tabelle 2.

7. 2. Remissionsdauer

Die Rückbildungen halten im Mittel 19 Monate lang an [77]. Das Maximum der Remission ist nach 4 bis 5 Wochen, vom Therapiebeginn an gerechnet, erreicht (BITTER 1974). Die längste Remissionsdauer gibt derselbe Autor an anderer Stelle mit 4 Jahren an [39]. Andere Autoren weisen partielle Rückbildungen der Tumormasse über die Dauer von 5 bis 40 Monaten nach [50], beobachten anhaltende Wirkungen des Bleomycins über 4 bis 6 Wochen [68] oder berichten über partielle Remissionen von 5-bis 18-wöchiger Dauer [85].

Auf Lymphknotenmetastasen wirkt das Zytostatikum weniger gut 88 . Rezidive sind in 31 % [38], 12 % [65] und 35 % [46] der Fälle bekannt.

Die alleinige Strahlenbehandlung ist der Kombinationstherapie mit Bleomycin unterlegen (s. S. 27 f). Bei ersterer sind 20, 8 %, bei letzterer 78, 3 % eines untersuchten Kollektivs seit der letztvergangenen Strahlendosis 2 Monate lang rezidivfrei geblieben [52]. Die MSR wird bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 2 Jahren und Anwendung der Bleomycin-Methotrexat-Kombination mit 60 % beziffert [67]. Mit der kombinierten chirurgisch-radiologischen Behandlung ohne Chemotherapie werden 3-Jahres-Überlebensraten von 20 % erzielt [74]. Je nach Art der Monochemotherapie sind 5-Jahres-Heilungsraten zwischen 3 und

34 % zu erreichen (BERTINO et al. 1973).

Tabelle 2: Erfolgsmitteilungen (Häufigkeit in %)

Vollständige Remission:	
BERDAL et al. [37] (Halsmetastasen)	67
BITTER [65] (Bleomycinmonotherapie)	30
BITTER [65] (Bleomycin-Methotrexat-Kombination)	71
BITTER [38] "	65
BITTER [67] "	50
BITTER [39, 66] "	70
BONADONNA et al. [68] (nicht nur Kopf-Hals-Bereich)	5
JAPP [81] "	10-25
RYGÅRD et al. [50]	40
UENO et al. [96]	20
HUNTINGTON et al. [32]	10
MARTIN et al. [88]	47
SHANTA [52]	78
Partielle Remission über 50 %:	
BERDAL et al. [37] (Halsmetastasen)	33
BERDAL et al. [37]	50
BERTINO et al. [64]	50
BITTER [38] (Bleomycin-Methotrexat-Kombination)	25
BITTER [65] (Bleomycin-Methotrexat-Kombination)	29
BONADONNA et al. [68]	24
GALMARINI [74]	58
HUNTINGTON et al. [32]	14
MARTIN et al. [88]	47
UENO et al. [96]	17
Partielle Remission unter 50 %:	
BITTER [38]	10
BONADONNA et al. [68]	40
Partielle Remission ohne weitere Angabe:	
BERTINO et al. [64]	30-40
BITTER [67]	60
BONADONNA et al. [68]	68
FRANZ [71] (gynäkologische Malignome)	78
GALLMEIER [73] (nicht nur Kopf-Hals-Bereich)	58
HUNTINGTON et al. [32]	30-80
JAPP [81]	40-60
KIMURA [83]	80
KORNBLUT [85]	62
MELCHERT [89] (Kollum-Karzinom)	43

Tabelle 2: Erfolgsmitteilungen (Fortsetzung) (Häufigkeit in %)

MICHAELS et al. [20]	60
RHOMBERG et al. [94]	57
RYGÅRD et al. [50](Bleomycinmonotherapie)	12
RYGÅRD et al. [50]	47

7. 3. Nebenwirkungen (Tab. 5)

7. 3. 1. Einfluß auf die Immunabwehr

Die körpereigene Infektabwehr ist für die endgültige Heilung unerläßlich. Von großem Vorteil ist, daß Bleomycin im Gegensatz zum Methotrexat nicht immunsuppressiv wirkt. Es schwächt die immunologische Tumorabwehr nicht ab. Dies ist bedeutsam für die Rezidivprophylaxe und im Hinblick auf Mikrometastasierungen [66, 67]. Nach langandauernder Behandlung mit Bleomycin kann allerdings eine Schwächung der Bildung humoralen Antikörper eintreten [66]. Die Dauer der Chemotherapie ist durch fraktionierte Verabreichung möglichst hoher Dosen so kurz wie möglich zu halten, weil die Immunabwehr durch den Stress der Therapie beeinflusst wird (s. S. 23) [62, 66].

7. 3. 2. Lungenkomplikation (Tab. 3 u. 4)

Der medikamentös induzierten Lungenfibrose lagert wird häufig von einer Bronchopneumonie überlagert [68]. Das Alter, die Vorschädigung (Strahlenpneumonie) und die Höhe der Bleomycin-Gesamtdosis beeinflussen das Ausmaß der pulmonalen Nebenwirkungen nicht. Die unerwünschten Reaktionen gehen nur unwesentlich zurück, wenn die Gesamtdosis von 480 auf 240 mg entscheidend verkleinert wird (BONADONNA et al. 1972). Die kritische Dosis für Bleomycin wird deshalb schon mit 200 mg angegeben. Bei Patienten, die über 70 Jahre alt sind, ist der Indikationsbereich eingeschränkt [72, 96].

Tabelle 3: Lungenveränderungen (Häufigkeit in %)

GALLMEIER (1973)	von	808	Pat.	bei	10,6
RYGÅRD et al. (1974)	"	98	"	(i. v.)	22,0 F
RYGARD et al. (1974)	"	230	"	(i. m.)	6,0 F
KROEGER et al. (1973)	"	40	"		17,5 F
KRAKOFF et al. (1974)	"	27	"		7,4
FRITSCH et al. (1973)		--			3,4–7,6 F
JAPP (1973)		--			5,0–15,0 F
JAPP (1973)		--			2,5 B
NÄTHER et al. (1973)	"	11	"		27,0
ZWINTZ (1973)	"	10	"		20,0
Zit. n. BONADONNA et al. (1972):					
SUZUKI et al.		--			50,0
TAMURA et al.		--			83,0
ARAII et al.		--			42,0

Tabelle 3: Lungenveränderungen (Fortsetzung) (Häufigkeit in %)

CUNNINGHAM et al.	33,0
E. O. R. T. C.	3,3

F: Lungenfibrose. B: Bronchopneumonie. E. O. R. T. C.: European Organization for Research on the Treatment of Cancer.

Tabelle 4: Letalität (Häufigkeit in %)

ICHIKAWA et al. (1973)	1,5
JAPP (1973)	2,0
E. O. R. T. C.	2,1
BONADONNA et al. (1972)	5,0

7. 3. 3. Unspezifische Reaktionen

Bei dem nach wenigen Einzeldosen beobachteten steilen Anstieg der Körpertemperatur und der Unverträglichkeit seitens des Verdauungstrakts kann es sich um toxische oder um allergische Reaktionen gegen den Proteinanteil des Bleomycins (s. Abb. 1) handeln [69, 76, 79, 96].

7, 3. 4. Hautveränderungen

Wegen des spezifischen Verteilungsmusters des Zytostatikums und der örtlich unterschiedlichen Verweildauer werden die vielgestaltigen epithelialen Reaktionen (Ex-und Enantheme, Striae am Rücken) am häufigsten genannt [28, 32, 50, 51, 67, 68, 69, 70, 76, 79, 80, 84, 96].

7. 3. 5. Alopezie

Die Alopecia diffusa ist reversibel; sie ist bei weiblichen Patienten ausgeprägter (s. Tab. 5) [67, 71, 95].

Tabelle 5: Nebenwirkungen

(Häufigkeit in %)

Untersucher	n. Pat.	Haut	Alopezie	Fieber	Magen-Darm	Pruritus Parästhesie	Lunge
Mundhöhle:							
UENO et al. (1973)	498	9,0	44,0	42,0	47,0	30,0	17,0 1,0 F
Mit HNO-Bereich:							
BERDAL et al. (1973)	56	67,8	35,7	12,5	-	10,7	1,9
Genitalbereich:							
FRANZ et al. (1973) fem.	18	77,8	72,2	22,2	22,2	27,9	-
SONNTAG (1973) mask.	17	100,0	29,4	47,1	47,1	-	-
Allgemein:							
BONADONNA et al. (1972)	85	80,0	61,0	67,0	19,0	-	19,0
BONADONNA et al. (1972)	154	88,0	68,0	70,0	20,0	-	42,0
ICHIKAWA (1973)	-	45,6	27,7	31,6	29,9	-	3,4 4,2 B
HUNTINGTON et al. (1973)	21	28,6	42,9	57,1	33,3	-	-
GERHARTZ (1973)	-	-	32,0	46,0	25,0	-	-

F: Lungenfibrose. B: Bronchopneumonie.

8. Zusammenfassung

Hinsichtlich der klinischen Brauchbarkeit eines Zytostatikums sind dessen Effektivität und Verträglichkeit wichtige Kriterien:

I. Bleomycin wirkt nicht rein phasenspezifisch wie zum Beispiel Arabinosyl-Cytosin. Dadurch läßt sich eine Langzeitbehandlung umgehen, die den Patienten belastet.

II. Bleomycin hat keine ausschließlich phasenunspezifische Wirkung wie zum Beispiel Daunomycin oder Actinomycin D. Deswegen ist ein differenziertes therapeutisches Vorgehen ohne das Risiko einer Überdosierung möglich.

III. Bleomycin bietet sich zur Polychemotherapie mit anderen zytostatisch wirkenden Antibiotika an, weil bislang keine Kreuzresistenz besteht.

IV. Bleomycin ist gegenüber anderen Zytostatika (Daunomycin, Mitomycin C, Actinomycin D, Methotrexat) weniger zytotoxisch. Dabei ist ihm eine ungleich höhere selektive Wirkung auf die Zellen von Plattenepithelkarzinomen eigen.

D) PROBLEMSTELLUNG

1. Therapeutische Ansatzpunkte zur Ergänzung der Operation durch Bleomycin

Im THEORETISCHEN TEIL konnte die Bedeutung von Bleomycin für die Behandlung des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle aufgezeigt werden.

Nach den bisherigen Erkenntnissen ist eine Verbesserung von Operationsergebnissen denkbar durch Zufuhr des Zytostatikums Bleomycin vor oder nach der operativen Entfernung des Malignoms. Von diesen beiden Möglichkeiten der Kombinationstherapie, der präoperativen oder der postoperativen Chemotherapie, hat jede gewisse Vorzüge, die erläutert werden müssen. Im Folgenden sind alle Gesichtspunkte aufgeführt, die theoretisch für die eine und die andere Kombinationschemotherapie sprechen.

1. 1. Präoperative Chemotherapie

1. 1. 1. Okkulte Infiltrationen

Das klinische Erscheinungsbild einer Neoplasie führt häufig zu einer Fehleinschätzung der tatsächlichen Ausdehnung. Es muß mit isolierten Tumorausläufern im gesunden Gewebe gerechnet werden. Aus diesem Grunde muß über die klinische Tumorgrenze hinaus eine Sicherheitszone exzidiert und müssen die Absetzungsfronten histologisch untersucht werden. Trotzdem kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, daß über die Sicherheitszone hinaus Tumorzellstränge vorhanden sind.

1. 1. 2. Randwirkung

Das systemisch zugeführte Bleomycin entfaltet seine zytostatische Wirkung zunächst in den Randzonen des Karzinoms. Auf Grund dieser Pharmakodynamik des Bleomycins werden Tumorzellausläufer durch eine präoperative Chemotherapie besonders wirksam erfasst. Wenn die Operationsgrenzen gleich gehalten werden, wird die Wahrscheinlichkeit der Rezidivfreiheit erhöht.

1. 1. 3. Lymphknotenmetastasen

Die Fortleitung maligner Zellen im regionären Lymphabflußsystem und das weitere Wachstum manifester Lymphknotenmetastasen kann vor der chirurgischen Intervention durch lokale intralymphatische Verabreichung des Bleomycinsgehemmt werden (s. S. 25u. S. 29).

1. 2. Postoperative Chemotherapie

1. 2. 1. Diskontinuierliche Tumorausbreitung

Trotz der Randwirkung des Bleomycins muß bezweifelt werden, ob eine

breite Sicherheitszone um die klinisch feststellbare Geschwulst genügt, um über die Absetzungsfronten hinaus reichende fingerförmige Fortsätze sicher zu erfassen.

1. 2. 2. Rezidivprophylaxe
Die möglicherweise postoperativ zurückgelassenen Inseln von Tumorzellen können durch die zytostatische Behandlung mit Bleomycin zerstört werden.

1. 2. 3. Hämatogene Metastasierung
Tumorzellverbände, die anläßlich der Operation ins Blut ausgeschwemmt werden, können zu Fernmetastasen führen. Diese ausgeschwemmten Zellverbände sollen durch Bleomycin geschädigt und an der Nidation gehindert beziehungsweise vernichtet werden.

1. 3. Verabreichungsformen des Bleomycins (s. S. 25 f.)
1. 3. 1. Lokale Anwendung
Hierbei werden nur im Wundbett liegende Tumorzellen erfasst. Von Vorteil können intralymphatische Injektionen sein (s. oben u. S.25).

1. 3. 2. Regionale Zufuhr
Damit wird nur der von der perfundierten Arterie versorgte Tumorbezirk vom Zytostatikum erreicht. Die Wachstumshemmung lymphogen oder hämatogen ausgesähter Zellhaufen und manifester Lymphknoten- und Fernmetastasen ist schwierig.

1. 3. 3. Systemische Chemotherapie
Es ist von großer Bedeutung, daß das Zytostatikum präoperativ auch auf Randbereiche des Malignoms wirken und dessen Ausläufer verkleinern kann. Bei dieser Anwendungsweise werden sowohl postoperativ zurückgelassene Tumorzellen als auch bereits ausgeschwemmte Zellen erfasst (s. S. 26).

1. 4. Verbindung von prä-und postoperativer Chemotherapie
1. 4. 1. Summation der Vorteile
Die Synthese der beiden möglichen Modelle einer Kombinationschemotherapie berücksichtigt alle Gesichtspunkte, die schon unter 1. 1., 1. 2. und 1. 3. 3. genannt worden sind.

1. 4. 2. Generalisation
An bereits manifeste Fernmetastasen muß das Zytostatikum prä-und postoperativ auf systemischem Wege herangebracht werden.

2. Theoretische Motivation für die Kombinationstherapie Bleomycin/Operation

Durch die Kombination der Operation mit zytostatischer Behandlung (Bleomycin) können theoretisch 2 verschiedene Ziele angestrebt werden:

Therapieziel I. Erhöhung der Erfolgssicherheit des chirurgischen Vorgehens durch zytostatische Wirkung auf die Randbereiche des Tumors.

Im Sinne der primär-palliativen Chemotherapie (BILDER 1969) wird präoperativ über einen 6-wöchigen Zeitraum die volle Bleomycindosis verabreicht (s. Abb. 7). Auf systemischem Wege zugeführt, kann Bleomycin auf Randbezirke und fingerförmige Fortsätze des Malignoms wirken. Präoperativ darf nicht zu niedrig und nicht zu lange dosiert werden, um einen Wandel im Geschwulstwachstum zu vermeiden, der durch Selektion Zytostatikum-resistenter, weniger empfindlicher, schneller wachsender und langlebigerer Zellstämme (klonale Selektion) entstehen könnte (s. S. 21).

Therapieziel II. Ausschaltung von Fernmetastasen.

Ein Teil der Gesamtdosis wird erst nach der operativen Tumorentfernung gegeben (adjuvante Chemotherapie oder zytostatische Abschirmung nach BILDER 1969). Der postoperativen Aussaat neoplastischer Zellen wird entgegengewirkt, indem während und gleich nach der Ausräumung des Tumors eine genügend hohe Gewebekonzentration des Bleomycins erzeugt wird.

Die Entscheidung für die eine oder andere Form der Kombinationschemotherapie kann erst nach Aufstellung systematisierter und kontrollierter Untersuchungsreihen und deren Auswertung erfolgen. In der vorliegenden Arbeit wird deshalb in einem verhältnismäßig großen und homogenen Vergleichskollektiv das Zytostatikum nach 2 verschiedenen Schemata angewandt:

a) primär-palliativ vor der Tumorresektion;
b) adjuvant vor und nach der Operation (MARTIN et al. 1972, BERNARD 1974).

Durch Bestimmung der Heilungsquoten in 2 Kollektiven soll das effizientere Therapiekonzept herausgefunden werden.

3. Untersuchungen zur therapeutischen Wirksamkeit zweier Behandlungsschemata

3. 1. Gesamtkollektiv der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen

Die Untersuchung geht aus von einem Krankengut von 200 Patienten, die im Zeitraum von Anfang 1971 bis Ende 1974 wegen eines epithelialen Malignoms im Mundhöhlenbereich zur Behandlung kamen.

3. 2. Gesamtkollektiv mit Bleomycinbehandlung

Bis Mitte April 1975 war die Zahl der Patienten, denen Bleomycin verordnet wurde, auf 105 angestiegen. Bei allen diesen Kranken wurden die Nebenwirkungen des Bleomycins analysiert. Daneben wurden histologische Studien über Tumorzellveränderungen unter der

Bleomycintherapie durchgeführt (s. Tab. 7 u. Abb. 14–16).

41 Bleomycinpatienten konnten für die vergleichenden Untersuchungen nicht herangezogen werden. Bei 39 von ihnen lag der Grund im klinischen Krankheitsverlauf, der Abweichungen vom Therapieschema erforderlich machte. Durch diese Abweichungen wäre die Vergleichbarkeit nicht mehr streng gewährleistet.

3. 3. Vergleichskollektiv mit Therapieschemata I und II

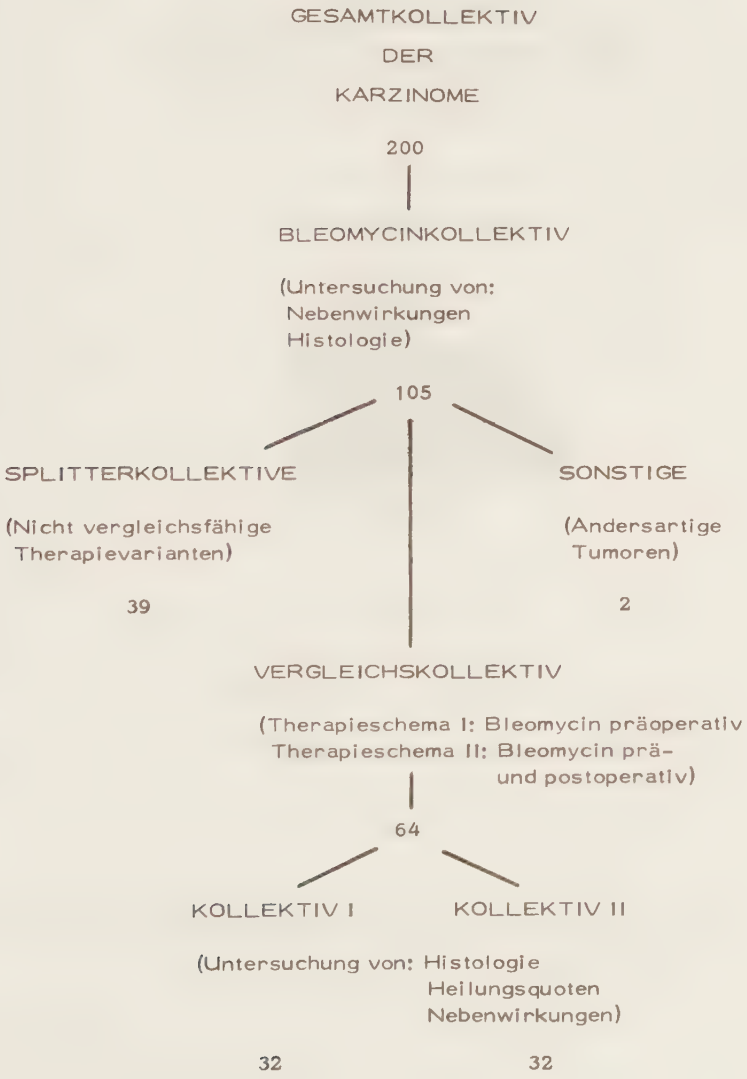
64 Patienten genügten strengen Auswahlkriterien betreffend Dauer und Schema der kombinierten zytostatisch-chirurgischen Behandlungskonzepte und wurden deshalb in das Vergleichskollektiv aufgenommen.

Im Rahmen der KLINISCH-EXPERIMENTELLEN UNTERSUCHUNGEN wurden bei 2 ohne jegliche Selektion entstandenen und zufällig gleich groß gewordenen Kollektiven von jeweils 32 Patienten die klinischen Wirkungen und Nebenwirkungen des Bleomycins untersucht, um Unterschiede in der Effektivität zwischen folgenden 2 Behandlungsschemata herauszufinden:

a) Kollektiv I. Zytostatische Vorbehandlung – Operation;
b) Kollektiv II. Zytostatische Vorbehandlung – Operation – zytostatische Nachbehandlung.

Die Behandlungsergebnisse lassen hinsichtlich Heilungsquoten und Nebenwirkungen eine vergleichende Beurteilung beider Therapieschemata zu.

3. 4. Untersuchungsgang (Abb. 3, 4 u. 5)

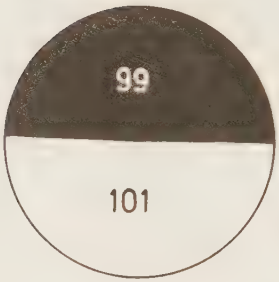


200 PATIENTEN

MIT EPITHELIALEN MALIGNOMEN

SEIT 1.1.71

Stand: 31.12.74



BLM - Medikation:

Abb. 3: Anteil der mit Bleomycin behandelten Patienten am Gesamtkollektiv.

105 BLM - BEHANDELTE PATIENTEN

MIT EPITHELIALEN MALIGNOMEN

Stand: 15.4.75

KOLLEKTIV I :

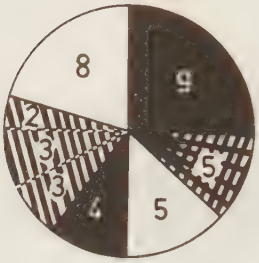
KOLLEKTIV II :

übrige

Abb. 4: Kollektivbildung.

39 PATIENTEN
MIT PLATTENEPITHELKARZINOMEN
DER ÜBRIGEN BLM-GRUPPEN

Stand: 15.4.75



SPLITTER-KOLLEKTIVE:

9 Pat.– ohne OP
8 Pat.– BLM abgesetzt
5 Pat.– BLM doppelt
5 Pat.– BLM abgebrochen + RAD
4 Pat.– BLM nur nach OP
8 Pat.– vor/während BLM RAD

Abb. 5: Splitterkollektive

E) KLINISCH-EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

1. Untersuchungsmethodik

1. 1. Behandlungsschemata

1. 1. 1. Behandlungsschema I (Bleomycin präoperativ)

32 Patienten erhielten präoperativ die Gesamtdosis von 345 mg Bleomycin fraktioniert intravenös infundiert. Die Neoplasien wurden anschließend unter Beibehaltung der vollen Radikalität (nach dem präoperativen Tumorbefund) reseziert (s. Abb. 4, 6, 7 u. 17). 4 Patienten (davon 3 N_3) wiesen schon bei Therapiebeginn eine Generalisation des Malignoms auf. Sie wurden im Anschluß an die Kombinationstherapie Bleomycin/Operation strahlentherapeutischen Maßnahmen unterzogen.

1. 1. 2. Behandlungsschema II (Bleomycin prä-und postoperativ)

32 Patienten, die das Zytostatikum im Sinne des geteilten Kurschemas bekamen, erhielten nach dem radikalchirurgischen Vorgehen Bleomycin weiter bis zur vollen Dosis (s. Abb. 4, 6, 7, 8, u. 18). In einem Fall wurde auf diese Weise ein Rezidiv angegangen.

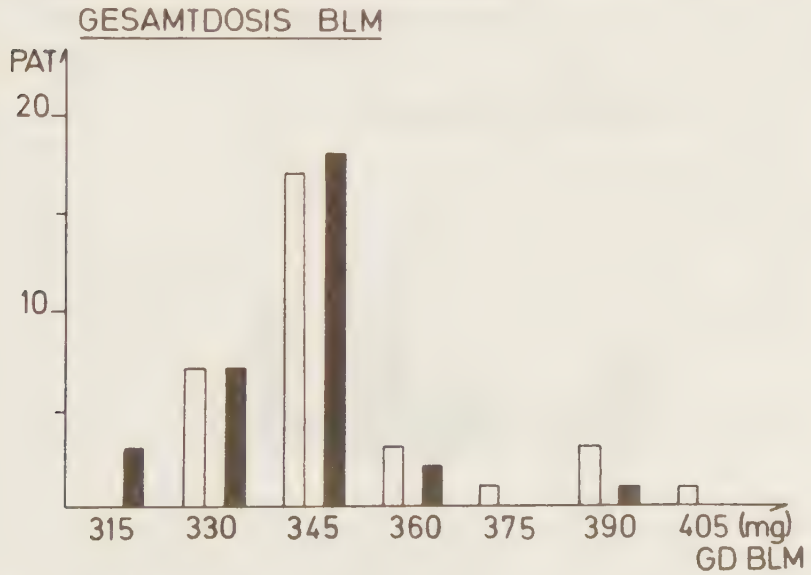


Abb. 6: Gesamtdosis.
Weiße Säulen: Kollektiv I (Bleomycin präoperativ)
Schwarze Säulen: Kollektiv II (Bleomycin prä-und postoperativ)

UNSERE DOSIERUNG

- schematisiert -

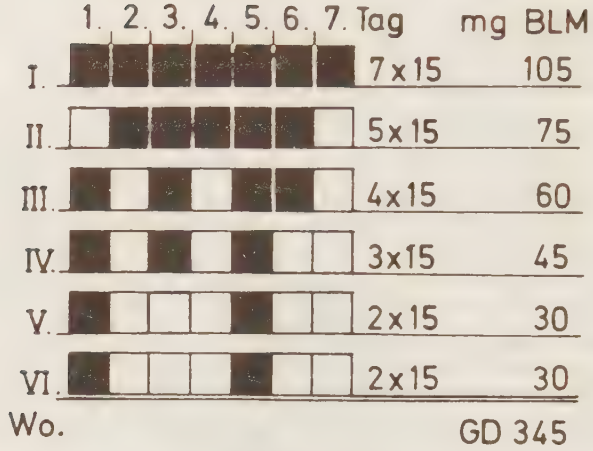


Abb. 7: Dosierungsmuster. Schwarzes Kästchen: Bleomycininfusion

KOLLEKTIV II:
TEILDOSIS BLM BIS OP

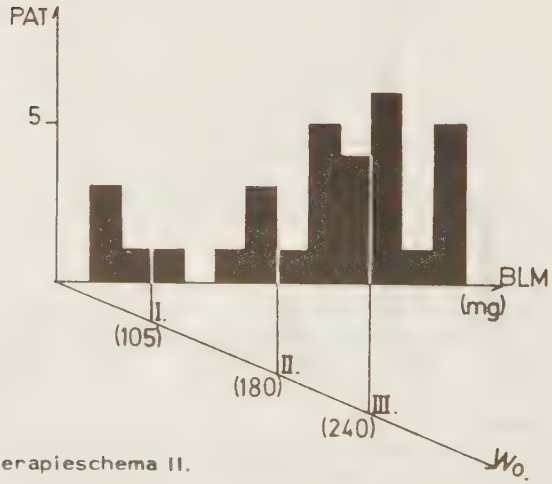


Abb. 8: Therapieschema II.

1. 2. Aufnahmekriterien in die Untersuchungskollektive

Ein Patientengut von 200 Fällen mit epithelialen Malignomen im Mundhöhlenbereich wurde nach Durchsicht der Krankengeschichten und Intensivpflegekurven retrospektiv gegliedert (s. Abb. 3). Von diesen 200 Patienten, die größtenteils an verhornenden Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle erkrankt waren, wurde von Anfang 1971 bis Ende 1974 nahezu die Hälfte der zytostatischen Behandlung mit Bleomycin zugeführt. Für die vergleichenden Untersuchungen an 2 Patientenkollektiven wurden nur solche Kranken herangezogen, bei denen entsprechend des Dosierungsmusters das volle Therapieschema angewandt werden konnte. Sie waren weder chirurgisch noch radiologisch vorbehandelt.

Bis Mitte April 1975 war die Zahl der mit dem Zytostatikum behandelten Patienten auf 105 angestiegen (s. Abb. 4). 41 Fälle mußten wegen Abweichungen von den 2 konzipierten Therapiemodellen aus dem Vergleichskollektiv ausgesondert werden. Die Aussonderung erfolgte wegen folgenden Kriterien (s. Abb. 5):

a) In 2 Fällen handelte es sich um ein Zylindrom und eine an Lippe und Wange lokalisiertes Karzinom als Folge eines Lupus vulgaris.

b) In 9 Fällen wurde Bleomycin ohne nachfolgende oder begleitende operative Maßnahmen rein palliativ verabreicht. Bei 7 dieser inoperablen Patienten schloß sich eine Strahlentherapie an.

c) In 8 Fällen wurde Bleomycin wegen Unverträglichkeitsreaktionen oder schlechtem Allgemeinzustand der Patienten abgesetzt.

d) 5 mal wurde Bleomycin in Gesamtmengen zwischen 495 und 735 mg gegeben.

e) In 5 Fällen wurde Bleomycin nicht bis zur vollen Dosis verordnet (2 dieser Patienten waren voroperiert und 4 waren vorbestrahlt worden).

f) Bei 4 Kranken wurde die Bleomycintherapie erst nach dem operativen Eingriff begonnen.

g) In 8 Fällen wurde die zytostatische Behandlung mit einer Strahlentherapie kombiniert. Hier lagen bei 6 Patienten Rezidive nach einer vorausgegangenen Tumorresektion vor.

Das "gereinigte" Krankengut umfasste 64 Patienten, von denen jeweils 32 mit den beiden zu untersuchenden Behandlungsschemata der zytostatisch-chirurgischen Kombinationstherapie behandelt worden waren.

1. 3. Kollektiv I und II

Die Zuordnung der Patienten in 2 Kollektive erfolgte unselektiert. Trotzdem wurden die Krankengeschichten im Nachhinein auf folgende Punkte hin zur statistischen Auswertung untersucht:

a) Alter;
b) Geschlecht;
c) Tumorlokalisation;
d) Tumorgröße;
e) Wachstumsform;
f) Lymphknotenbefall;
g) Operationsradikalität.

1. 3. 1. Alter bei der Operation und Geschlecht (Abb. 9)
Die Altersverteilung zeigte in beiden Kollektiven gleichermaßen einen Schwerpunkt zwischen dem 51. und 70. Lebensjahr. Das Kollektiv I enthielt verhältnismäßig mehr Patienten im Alter von über 70 Jahren, wogegen der Anteil von Kranken bis zum 50. Lebensjahr im Kollektiv II etwas größer war. Der Prozentsatz weiblicher Patienten war in beiden Kollektiven ungefähr gleich hoch (I: 18,8 %; II: 21,9 %, s. Abb Abb. 9).

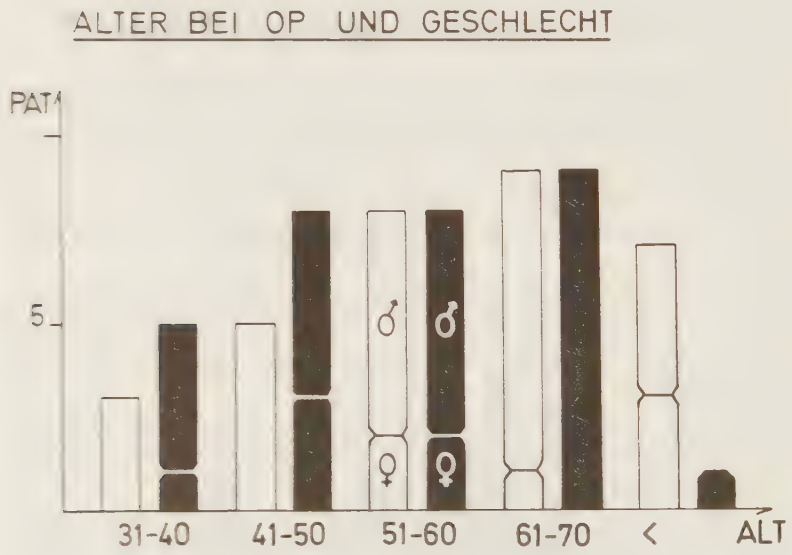


Abb. 9: Alters-und Geschlechtsverteilung.
Weiß: Kollektiv I (Bleomycin präoperativ)
Schwarz: Kollektiv II (Bleomycin prä-und postoperativ)
Unterer Säulenteil: weibliche Patienten
Oberer Säulenteil: männliche Patienten

1. 3. 2. Lokalisation (Abb. 10 u. 11)
Für die Klassifikation nach der Lokalisation des Tumors bestehen verschiedene Schemata. Das Vergleichskollektiv wurde nach der in der Klinik üblichen Einteilung aufgeschlüsselt (s. Abb. 10) sowie nach dem Klassifikationsschema von SPIESSL 1966 (s. Abb. 11). Sowohl beim Kollektiv I (Bleomycin präoperativ) als auch beim Kollektiv II (Bleomycin prä-und postoperativ) war bei den Patienten das Malignom mehrheitlich kaudal der Interkalarebene aufgetreten (I: 81 %; II: 72 %). Dies zeigt, daß das Vergleichskollektiv hinsichtlich der Tumorlokalisation weitgehend homogen war.

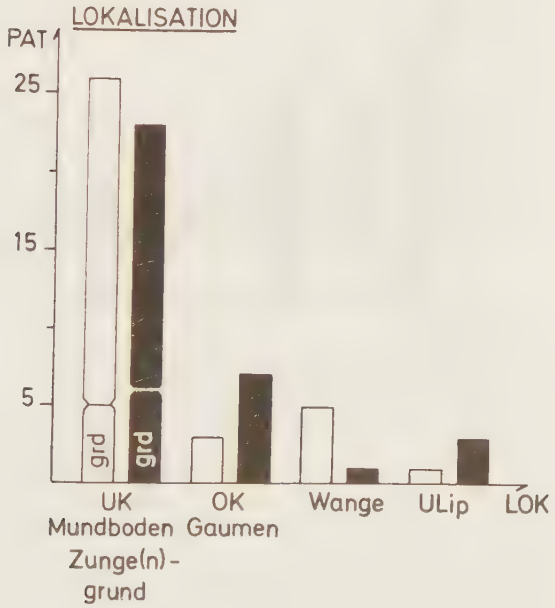


Abb. 10: Tumorlokalisation.
Weiß: Kollektiv I
Schwarz: Kollektiv II
Unterer Säulenteil: Zungengrundkarzinome

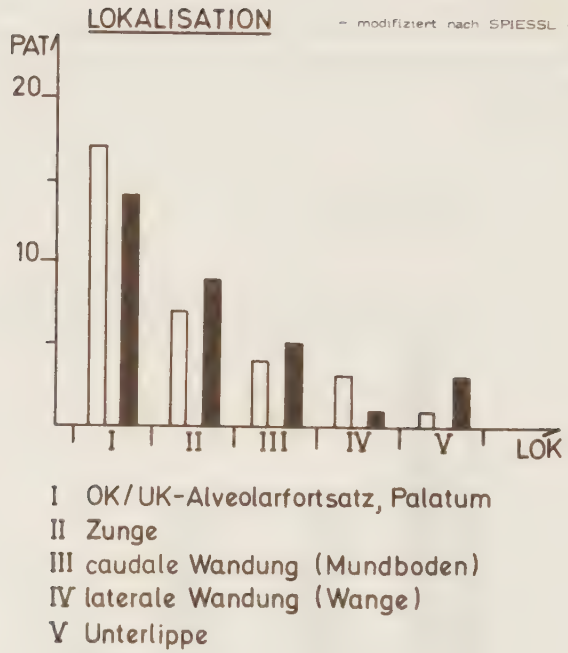


Abb. 11: Tumorlokalisation.
Weiß: Kollektiv I
Schwarz: Kollektiv II

1. 3. 3. Tumorgröße und Wachstumsform (Abb. 12)
Im Kollektiv I hatten 19 Neoplasien einen größeren Durchmesser als 2 cm. Im Kollektiv II waren es 26 (I: 21 T_3; II: 14 T_3). Im Kollektiv II überwogen die endophytisch wachsenden Tumoren (I: 15 endophytisch; II: 22 endophytisch, s. Abb. 12).

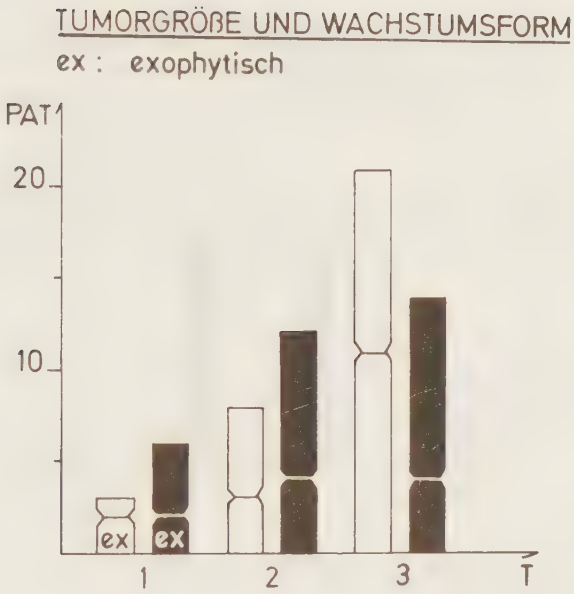


Abb. 12: Tumorgröße und Wachstumsform.
Weiß: Kollektiv I
Schwarz: Kollektiv II
Unterer Säulenteil: exophytisch
Oberer Säulenteil: endophytisch

1. 3. 4. Lymphknotenbefall und Operationsradikalität (Abb. 13)
Bei den Patienten beider Kollektive wurde häufig ein positiver Lymphknotenbefund festgestellt, der die Einordnung in die Klassen N_1 oder N_2 notwendig machte (I: 21 N_1 und N_2; II: 23 N_1 und N_2). Die radikale Lymphknotenausräumung (Neck dissection) ist im Kollektiv II etwas häufiger vorgenommen worden (s. Abb. 13).

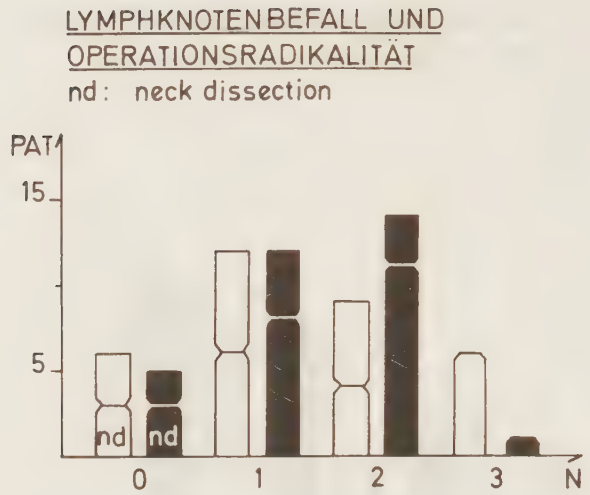


Abb. 13: Lymphknotenbefall und Operationsradikalität.
Weiß: Kollektiv I
Schwarz: Kollektiv II
Unterer Säulenteil: Neck dissection
Oberer Säulenteil: keine Neck dissection

Die Prognose eines malignen Tumors wird (in der Reihenfolge der Bedeutung) durch folgende Parameter beeinflusst (s. S. 29):

a) Tumorgröße;
b) Lymphknotenbefall (Metastasierung);
c) Wachstumsform;
d) Wachstumsgeschwindigkeit (Anamnesezeit);
e) Ursprungsort (Durchblutungsgröße);
f) Realisationseffekt (Risikofaktoren);
g) Vorbehandlung;
h) Allgemeinzustand (Disposition).

Die mittleren Anamnesezeiten und die Risikofaktoren waren in beiden Kollektiven ziemlich gleich (I: 4, 3 Monate; II: 4, 2 Monate. Bei jeweils 21 Patienten Nikotin-und Alkoholkonsum; Potatoren in I: 10 Patienten; II: 6 Patienten).

1. 4. Methodik der Untersuchung

1. 4. 1. Tumorklassifikation

Die Ausgangsbefunde waren in den Krankengeschichten der 64 Patienten dokumentiert. Die Einteilung der Fälle erfolgte nach den verbesserten Richtlinien für TNM der Union Internationale contre le Cancer (U. I. C. C.) von 1968/1973 (SPIESSL et al. 1973).

1. 4. 2. Vergleichskollektiv

Aus den in den Krankengeschichten festgehaltenen Therapiedaten bildeten sich zur Gegenüberstellung 2 zufällig gleich große Behandlungskollektive von jeweils 32 Patienten heraus.

1. 4. 3. Remissionsbeurteilung

Die Auswertung der Behandlungsergebnisse erfolgte im Anschluß an eine Nachuntersuchung, zu der alle 64 Patienten einbestellt wurden. Es erschienen 73,4 % der lebenden Patienten des Kollektivs I. Beim Kollektiv II waren es 91,6 %.

2. Befunde

2. 1. Statistik der Heilungsquoten (Tab. 6)

2. 1. 1. Behandlungsschema I

Von den 32 Patienten des Kollektivs I waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch 15 sicher rezidivfrei und ohne röntgenologisch nachgewiesene Fernmetastasen. Das wichtige erste postoperative Jahr (s. S.30) überlebten 23 der dem Behandlungsschema I unterzogenen Kranken (s. Abb. 17).

2. 2. 2. Behandlungsschema II

23 der 32 Patienten des Kollektivs II waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ohne Rezidiv und ohne Fernmetastase. Am 15. April 1975 hatten erst 9 Patienten das erste Jahr nach der kombinierten zytostatisch-chirurgischen Therapie überstanden, weil das Behandlungsschema II mit zeitlicher Verschiebung angewandt worden war (s. Abb. 18).

Tabelle 6: Heilungsquoten (in %)

Stand: 15. 04. 75	Koll. I	Koll. II
Lebende Patienten	65,6	81,3
Rezidivfreie Patienten	46,9	71,9

2. 2. Klinische Verlaufsbeobachtungen

2. 2. 1. Kollektiv I

Das Therapieschema wurde vor Behandlungsbeginn festgelegt, also unabhängig davon, wie der Tumor auf Bleomycin reagierte. Die Kollektive I und II sind also auch in dieser Hinsicht frei von willkürlicher Selektion.

Von den 64 Patienten des Vergleichskollektivs waren fast 2/3 Träger endophytisch wachsender Karzinome, die sich besonders bei Manifestation an der Zunge frühzeitig diffus in das Nachbargewebe ausbreiten.

Die TNM-Klassifikation ergab folgende Verteilung:

21 Patienten T_3;
8 Patienten T_2;
3 Patienten T_1.

15 Neoplasien wuchsen endophytisch. Von den 32 Patienten waren 6 weiblichen Geschlechts (s. Abb. 9 u. 12).

2. 2. 2. Kollektiv II

Fast 44 % der Kranken hatten Mundboden-oder Zungenkarzinome (s. Abb. 10 u. 11). Diese Tumoren wachsen häufig endophytisch. Die Tumorverkleinerung nach zytostatischer Therapie ist deshalb klinisch schwer festzustellen.

Nach TNM wurden die Patienten wie folgt klassifiziert:

14 Patienten T_3;
12 Patienten T_2;
6 Patienten T_1.

In 22 Fällen wurde ein endophytisches Wachstum beobachtet. Unter den 32 Patienten befanden sich 7 Frauen (s. Abb. 9 u. 12).

Lymphknotenmetastasen reagierten auf das Zytostatikum schlechter als Primärtumoren (s. Tab. 7 u. S.25u. S.31).

	Bleomycin – Op	Op während Bleomycin
n	36	28
Typische histolog Bleomycinveranderungen insgesamt	27 (75 %)	8 (28,6%)
davon		
1)•Randreaktionen• frühestens nach 8 Tagen	16 (44,4%)	4 (14,2%)
2)•Spatreaktionen• frühestens nach 4Wochen	8 (22,2%)	2 (7,14%)
3)Typ Veranderungen in evtl vorhandenen Lymphknoten – metastasen frühestens nach 2Wochen	4 (11,1%)	3 (10,7%)

Tab. 7: Häufigkeit typischer histologischer Befunde nach Bleomycin-therapie bei 64 Patienten (KRAUS).

2. 3. Histologische Befunde (Abb. 14, 15 u. 16)
Die bei Behandlungsbeginn und intra operationem entnommenen Gewebsproben wurden im Pathologischen Institut des Katharinenhospitals untersucht. Die Verlaufsanalyse der Wirkung des Bleomycins ergab typische histologische Befunde, die folgendermaßen klassifiziert werden konnten (KRAUS, s. Tab. 7).

2. 3. 1. Sog. frühe Randreaktionen (frühestens nach 8 Tagen)
Am Rand der Tumorzellstränge befinden sich mehrkernige Riesenzellen mit großem Zytoplasmaleib und sehr vielen, meist ganz gleich großen,

uniformen Kernen (s. Abb. 14 u. 15). Es könnte sich dabei um Tumorzellen handeln, die sich unter dem Einfluß des Bleomycins nicht haben teilen können. In einer getrennten Untersuchung wird elektronenmikroskopisch abgeklärt, ob die Riesenzellen Synzytien mit degenerativem Einschlag sind (LÜBBE, H., SAUER, H., SCHÜLE, H. und B. KRAUS: Untersuchungen zur chirurgisch-chemotherapeutischen Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms. Dtsch. zahnärztl. Z. 32, 165-168 (1977).

Typische histologische Befunde nach Bleomycintherapie

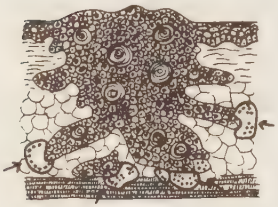
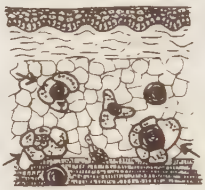
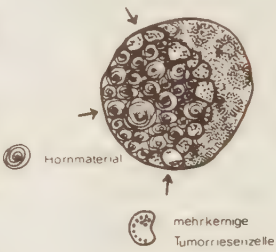
«Randreaktionen»	«Spätreaktionen»	in Lymphknotenmetastasen
		
mehrkernige Tumorriesenzellen mit zahlreichen diploiden Kernen am Rand der Tumorzellstraenge	in der Tiefe (evtl. unter normalem Oberflächenepithel) hornartiges Material und Epithelreste, von mehrkernigen Tumorriesenzellen umgeben	Hornmaterial oder Epithelreste, umgeben von mehrkernigen Tumorriesenzellen

Abb. 14: Histologische Befunde bei 105 Patienten.
(nach KRAUS et al. Dtsch. zahnärztl. Z. 165 (1977)

Die von den Tumorzellen im Zentrum der Epithelzapfen gebildeten Hornanteile könnten als körpereigener "Fremdkörper" die Bildung von Riesenzellen einleiten (s. S. 22). Allerdings wären solche Riesenzellen bindegewebiger Herkunft und somit von unspezifischerer Natur als die obengenannten Synzytien, die sich aus der Basalzellschicht von Epithelsträngen herleiten.

2. 3. 2. Sog. Spätreaktion (frühestens nach 4 Wochen)

Nach fortgesetzter Bleomycintherapie finden sich histologisch nur noch Epithelreste und hornartiges Material, das von mehrkernigen Riesenzellen umgeben ist (s. Abb. 14 u. 16).

2. 3. 3. Veränderungen in Lymphknotenmetastasen
Lymphknotenmetastasen können sich unter der zytostatischen Behandlung umwandeln in Massen hornartiger Substanzen, die sich durch

mehrkernige Riesenzellen gegenüber dem Parenchym abgrenzen (s. Abb. 14). Der Ursprung dieser Zellen ist noch ungeklärt (s. oben).

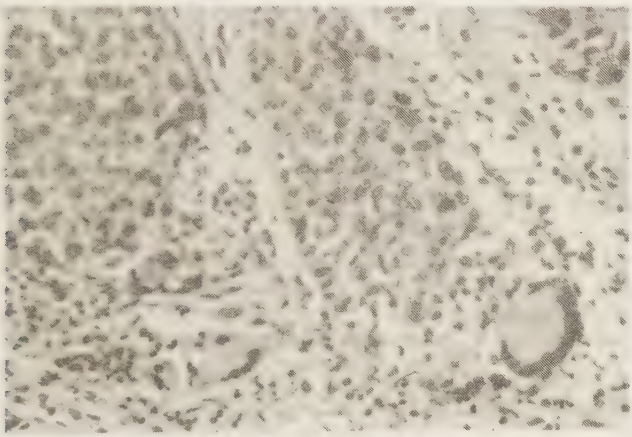


Abb. 15: Mehrkernige Riesenzellen am Rande von Epithelzapfen als sog. Randreaktion auf Bleomycin.

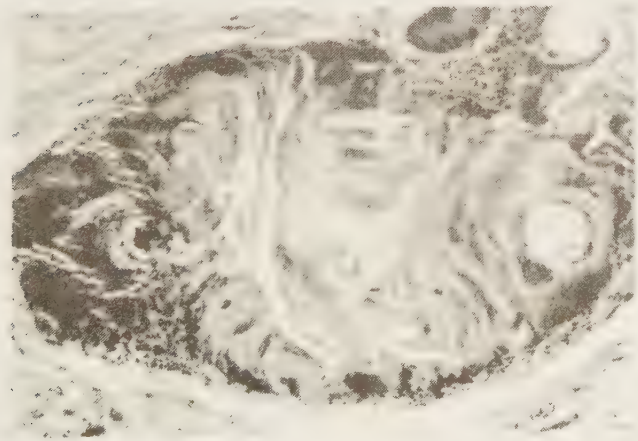


Abb. 16: Epithelreste und hornartiges Material als sog. Spätreaktion auf Bleomycin.

2. 4. Nebenwirkungen (Tab. 9)
In keinem der 64 Fälle wurden bei den gemäß Untersuchungsgang (s. S. 41) angefertigten Thoraxröntgenaufnahmen Hinweise auf eine Lungenfibrose gefunden.

2. 4. 2. Pyrexie (Kollektiv I: 31,2 %; Kollektiv II: 40,6 %)
Bei 10 Patienten des Kollektivs I stieg die Körpertemperatur auf maximal 38,5°C an (Kollektiv II: 13 Patienten). Noch höhere Temperaturen traten ein (I) beziehungsweise 6 mal (II) auf (s. Abb. 19).

6 Patienten des Kollektivs I bekamen das Fieber in der ersten Behandlungswoche (Kollektiv II: 5 Patienten). In 3 (I) beziehungsweise einem Fall (II) waren die Temperaturen erst ab der 4. Woche erhöht.

2. 4. 3. Epitheliale Reaktionen (Koll. I: 68,8 %; Koll. II: 56,3 %)
Ein durch Bleomycin hervorgerufenes Exanthem an den Streckseiten der Extremitäten und Striae am Rücken wurde bei 22 Patienten des Kollektivs I beobachtet (Kollektiv II: 18 Patienten). Die Effloreszenzen waren verstärkt bei 10 (I) beziehungsweise 5 (II) Patienten (s. Abb. 19).

In 12 (I) beziehungsweise 13 Fällen (II) setzte das Arzneimittelexanthem schon in der ersten oder zweiten Woche der zytostatischen Behandlung ein. 8 (I) beziehungsweise 2 mal (II) trat es nach der dritten Woche auf.

2. 4. 4. Alopezie (Kollektiv I: 59,4 %; Kollektiv II: 46,9 %)
Der medikamentös bedingte Haarausfall wurde im Kollektiv I bei 19 Patienten gesehen (Kollektiv II: 15 Patienten). In 11 (I) beziehungsweise 4 Fällen (II) trat die reversible Alopecia diffusa in einem stärkeren Ausmaß auf (s. Abb. 19). Frauen waren stärker betroffen.

3. Ergebnisse (Tab. 8)

Die Therapieergebnisse des Vergleichskollektivs sind in Abbildung 18 und 19 graphisch dargestellt. Die Wundheilung verlief bei den Patienten beider Kollektive in jeweils 72 % der Fälle komplikationslos.

3. 1. Kollektiv I (Bleomycin präoperativ)
23 Personen des Kollektivs I leben. Davon sind 15 rezidivfrei (s. Tab. 6).

2 lebende Patienten sind zur Nachkontrolle nicht erschienen. Bei einem Patienten besteht der Verdacht auf eine intrapulmonale Metastase. Ein weiterer befindet sich wegen der Tumorkachexie in schlechtem Allgemeinzustand.

Von den 9 verstorbenen Karzinomkranken erlagen 5 sicher nicht ihrem Tumorleiden (in 3 Fällen Herzversagen; 2 mal unspezifische Lungenkomplikation ohne Beziehung zum Bleomycin). 4 Patienten starben an den Folgen des Plattenepithelkarzinoms (s. Tab. 8).

(4 lebende Patienten dieses Kollektivs wurden zur Absicherung des Behandlungserfolges einer radiologischen Nachbehandlung zugeführt).

3. 2. Kollektiv II (Bleomycin prä-und postoperativ)
Wohlauf und rezidivfrei sind 23 Patienten des Kollektivs II (s. Tab. 6).

Ein lebender Patient ist zur Nachkontrolle nicht erschienen. Das Schicksal eines weiteren Patienten ist ungeklärt.

2 Patienten starben an den Tumorfolgen, die anderen beiden an Herzversagen beziehungsweise einer Pneumonie.

(In einem Fall wurde eine Sicherheitsbestrahlung angeschlossen).

In Tabelle 8 sind die Behandlungsergebnisse des Vergleichskollektivs einander gegenübergestellt.

Tabelle 8: Ergebnisse (n. Pat.)

Stand: 15. 04. 75	Koll. I	Koll. II
Gesamtzahl der Patienten	32	32
Lebend, rezidivfrei	15	23
Lebend, Lokalrezidiv	1	0
Lebend, Fernmetastase	3	2
Lebend, außer Nachkontrolle	2	1
Vermisst oder schlechter Allgemeinzustand	2	1
Tumorbedingte Todesursache	4	2
Tumorunabhängige Todesursache	5	2
Unbekannte Todesursache	0	1

3. 3. Nebenwirkungen bei Kollektiv I und II (Abb. 19)

Bei keinem der 64 Patienten trat eine Lungenfibrose auf. Die Körpertemperatur stieg auf subfebrile und febrile Werte an bei 31,2 % der Kranken des Kollektivs I und bei 40,6 % des Kollektivs II (s. S. 58). Hautreaktionen waren im Kollektiv I in 68,8 % aller Fälle und im Kollektiv II in 56,3 % aufgetreten. Haarausfall bekamen 59,4 % der Patienten des Kollektivs I und 46,9 % des Kollektivs II.

Erwartungsgemäß hielten sich Häufigkeit und Stärke der Nebenwirkungen im Vergleichskollektiv ungefähr die Waage (s. Abb. 19).

F) DISKUSSION

1. Diskussion der Untersuchungsergebnisse

1. 1. Diskussion der statistischen Heilungsquoten

Die in dieser Untersuchung genannten Quoten rezidivfreier Patienten von annähernd 47 % (Kollektiv I: Bleomycin nur präoperativ) und fast 72 % (Kollektiv II: Bleomycin prä-und postoperativ) lassen auf eine Erfolgssicherheit der kombinierten zytostatisch-radikalchirurgischen Behandlung beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle schließen, die größer ist, als bei chirurgischer, radiologischer oder zytostatischer Monotherapie.

Die alleinige Anwendung von Bleomycin als kurativem Therapiekonzept ist nicht ausreichend (s. Tab. 2, BITTER [65], RYGÅRD et al. [50]). Bei vorliegender Untersuchung waren nach Abschluß des präoperativen Kurschemas noch Tumorzellen nachweisbar, auch wenn die volle Bleomycindosis von 345 mg vor der Resektion verabreicht worden war. Die zurückgelassenen Zellen besitzen möglicherweise eine neoplastische Potenz. Dieser Befund deckt sich mit den Beobachtungen anderer Autoren (MICHAELS et al. 1973, s. S. 21). Dementsprechend wird die Bleomycinmonotherapie gerade auch bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle von den meisten Autoren als nicht ausreichend angesehen, um einen Behandlungserfolg zu stabilisieren.

Günstiger zu beurteilen ist die Rolle des Bleomycins als adjuvante Therapie in Kombination mit der Operation, da die Bleomycinwirkung vom Rand des Tumors ausgeht (s. S. 37 f.).

1. 2. Diskussion der Behandlungsverläufe

Mit den in dieser Arbeit vorgestellten 2 Varianten kombiniert zytostatisch-chirurgischer Behandlung des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle zeichnen sich bezüglich der Lokalrezidiv-und Metastasenfreiheit gute Langzeitergebnisse ab. Dies ist bemerkenswert in Anbetracht des hohen Anteils von 54,7 % der in die Klasse T_3 einzustufenden Karzinome (s. Abb. 12). Sämtliche Träger kleinerer Neoplasien ($T_{1,2}$) waren bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung am Leben (s. Abb. 17 u. 18).

Die mit den beiden Behandlungsschemata bis zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs erzielten klinischen Wirkungen konnten retrospektiv nicht mehr genau eruiert werden.

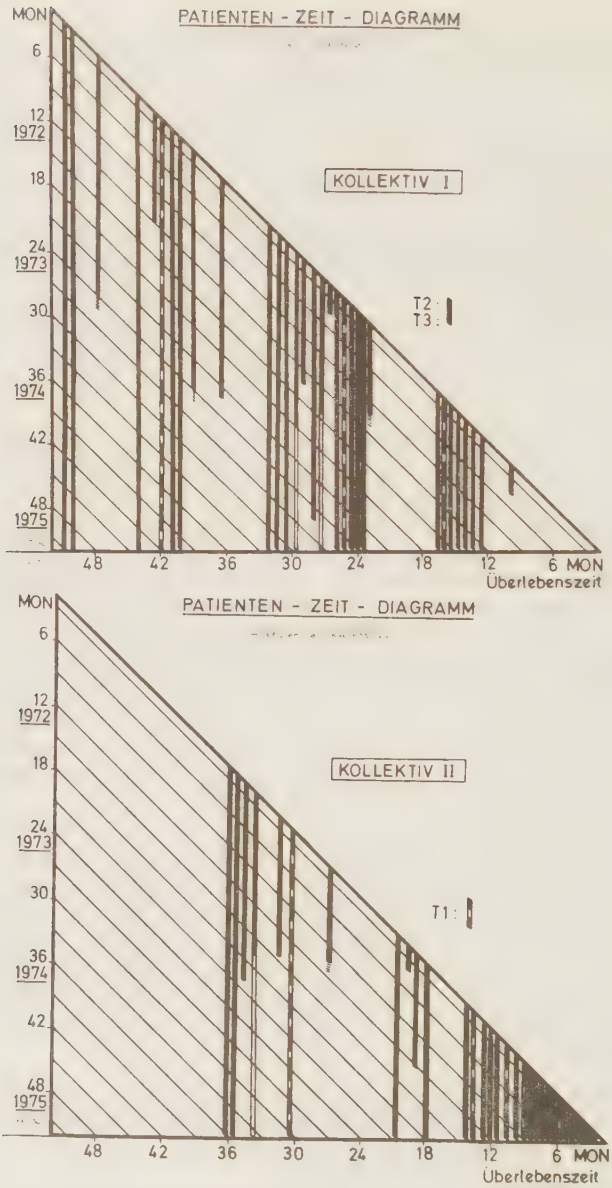


Abb. 17 u. 18: Behandlungsergebnisse bei Kollektiv I und Kollektiv II.
Unterbrochene Strecken: T_1
Durchgezogene Strecken: T_2 und T_3

1. 3. Diskussion der histologischen Befunde

Die typischen histologischen Veränderungen (s. S. 66-69) stellten sich bei 75 % der Patienten des Kollektivs I ein (s. Tab. 7). Die Patienten des Kollektivs II hatten zum Operationszeitpunkt im Mittel erst etwa 240 mg Bleomycin verordnet bekommen (s. Abb. 8). Bei ihnen konnten deshalb noch keine besonders ausgeprägten histologischen Reaktionen im Tumorgewebe festgestellt werden. Immerhin wiesen am Tag der Operation 26,8 % der Untersuchten des Kollektivs II bereits typische Reaktionen auf, obwohl 31,2 % der Patienten vor der Tumorresektion weniger als 195 mg Bleomycin erhalten hatten (s. Abb. 8).

1. 4. Diskussion der Nebenwirkungen (Tab. 9 u. Abb. 19)

Die unerwünschten Reaktionen auf Bleomycin sind bis auf die Lungenfibrose reversibel und lassen sich in vielen Fällen durch systemische (Antibiotika, Antikoagulantien) und lokale (Kortikoide) Begleittherapie beherrschen. Der Tod wegen tumorunabhängiger Ursache war in keinem Fall des "gereinigten" Vergleichskollektivs von 64 Patienten auf direkte Wirkungen des Zytostatikums zurückzuführen. Nur ein einziger von allen 105 mit Bleomycin behandelten Patienten starb an einer Lungenfibrose.

Die Angaben über Lungenveränderungen aus bisherigen Veröffentlichungen schwanken zwischen 3,3 und 83 % (s. Tab. 3). Sowohl hinsichtlich der Häufigkeit pulmonaler Veränderungen als auch bezüglich der Letalitätsquote (s. Tab. 4), liegen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung an der unteren Grenze (s. Tab. 9).

Die in Tabelle 9 zusammengestellten Nebenwirkungen in unserem Gesamtkollektiv mit Bleomycinbehandlung weichen von den Angaben anderer Autoren zum Teil erheblich ab. Für diesen Unterschied sind folgende Ursachen in Betracht zu ziehen:

a) Variationen in der Dosierungs-und Verabreichungsform (s. S. 23-26).

b) Andersartige Formen der Therapie.

c) Zufällige Verschiedenheiten in der medikamentösen Begleittherapie mit Antibiotika, Kortikoiden und Antikoagulantien.

d) Besonderheiten des jeweiligen Untersuchungsgutes.

e) Ungenauigkeiten bei retrospektiv vorgenommenen Einteilungen und katamnestischen Auswertungen (s. S.61).

Die Gefahr einer Lungenkomplikation ist nur durch die drastische Erniedrigung der Bleomycindosis auszuschalten. Das Therapieschema müßte dann durch den Einsatz weiterer Zytostatika oder einer zusätzlichen Strahlentherapie abgeändert werden (s. S. 27 f.).

Bezüglich der Pyrexie, des Exanthems und der Alopezie war kein

Einfluß des Behandlungsschemas auf Häufigkeit und Stärke ihres Auftretens festzustellen.

Es ist denkbar, daß im Kollektiv II häufiger intestinale Reaktionen und veränderte Bluteiweißwerte beobachtet wurden, weil der Operationsstress erst kurze Zeit zurücklag (s. Abb. 19).

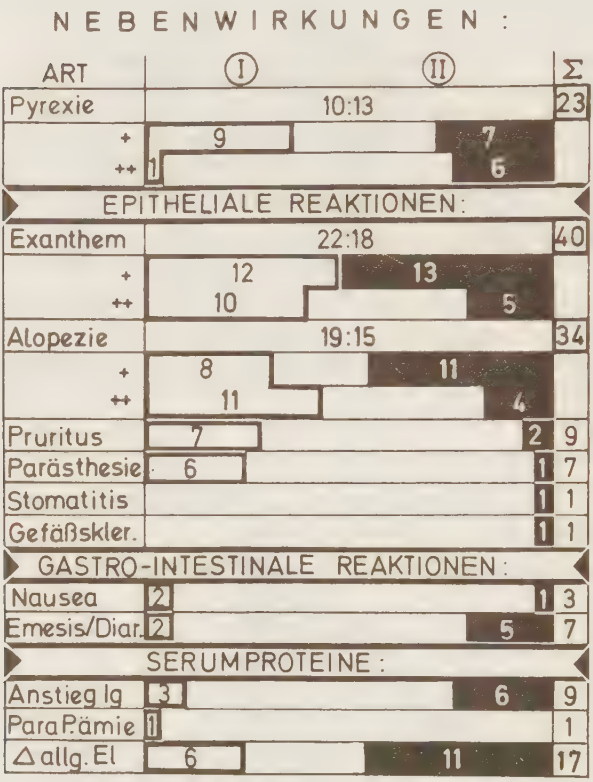


Abb. 19: Häufigkeit und Stärke der Nebenwirkungen beim Vergleichskollektiv.
Weiße Balken: Kollektiv I
Schwarze Balken: Kollektiv II

Tabelle 9: Nebenwirkungen (Häufigkeit in %)

Untersucher	n. Pat.	Haut	Alopezie	Fieber	Magen-Darm	Pruritus Parästhesie	Lunge
Mundhöhle:							
SCHWERTFEGER (1978)	64	62,5	53,1	35,9	15,6	25,0	0
SCHWERTFEGER (1978)	105	58,1	46,7	42,8	14,3	17,1	3,8 2,9 F 1,0 B
UENO et al. (1973)	498	9,0	44,0	42,0	47,0	30,0	17,0 1,0 F
Mit HNO-Bereich:							
BERDAL et al. (1973)	56	67,8	35,7	12,5	-	10,7	1,9
Genitalbereich:							
FRANZ et al. (1973) fem.	18	77,8	72,2	22,2	22,2	27,9	-
SONNTAG (1973) mask.	17	100,0	29,4	47,1	47,1	-	-
Allgemein:							
BONADONNA et al. (1972)	85	80,0	61,0	67,0	19,0	-	19,0
BONADONNA et al. (1972)	154	88,0	68,0	70,0	20,0	-	42,0
ICHIKAWA (1973)	-	45,6	27,7	31,6	29,9	-	3,4 4,2 B
HUNTINGTON et al. (1973)	21	28,6	42,9	57,1	33,3	-	-
GERHARTZ (1973)	-	-	32,0	46,0	25,0	-	-

F: Lungenfibrose. B: Bronchopneumonie.

2. Diskussion verschiedener Therapiekonzeptionen

2. 1. Vergleichende Beurteilung

Die 5-Jahres-Heilungsquoten nach alleiniger operativer Behandlung, alleiniger Strahlen-oder alleiniger Monochemotherapie liegen beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle zwischen 3 und 34 %, in Abhängigkeit von der Art des gewählten Therapieverfahrens, des Tumorstadiums bei Behandlungsbeginn und der Lokalisation (BERTINO et al. 1973, s. S. 52). Die "Minimum Survival Rate" (MSR) wird in einer repräsentativen Studie mit 22,1 % angegeben (SPIESSL et al. 1973). Die Erfolgszahlen bei Anwendung der Strahlentherapie liegen um 21 % (SHANTA 1974), bei der Bleomycinmonotherapie zwischen 12 % (RYGÅRD 1974) und 30 % (BITTER 1973). (S. hierzu Tab. 2).

Beim kombinierten chirurgisch-radiologischen Vorgehen wird eine 3-Jahres-Überlebensrate von 20 % erreicht (GALMARINI 1974). Die simultane Behandlungsweise mit Strahlen und Bleomycin führt bei etwa 78 % der Patienten zu einer Rezidivfreiheit von 2 Monaten (SHANTA 1974) beziehungsweise in 40 % zum Erfolg (RYGÅRD 1974). Mit der Bleomycin-Methotrexat-Kombination wird eine Überlebenszeit von 2 Jahren bei 60 % der Untersuchten erzielt (BITTER 1974). Über die Kombination von Bleomycintherapie mit operativen Maßnahmen im Sinne des geteilten Kurschemas (Bleomycin prä-und postoperativ) liegt bisher eine Mitteilung vor, in der von totalem Behandlungserfolg in 47 % und von einem guten Ergebnis im gleichen Ausmaß berichtet wird (MARTIN et al. 1972).

2. 2. Ableitung zweier Behandlungsschemata für die Kombinationstherapie Bleomycin/Operation

Die in vorliegender Studie genannten Quoten rezidivfreier Patienten von annähernd 47 % (Kollektiv I) beziehungsweise fast 72 % (Kollektiv II) lassen eine verbesserte Erfolgssicherheit der Behandlung mit der kombinierten zytostatisch-radikalchirurgischen Therapie beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle erwarten (Lokalrezidivprophlaxe, s. S. 37 f). Mit der adjuvanten Chemotherapie wird das Ziel verfolgt, den Risikofaktor Mikrometastasierung auszuschalten (s. S. 38 f.).

Es sind 2 Denkmodelle zu diskutieren:

I. Der Tumor ist von vornherein durch das Zytostatikum so zu schädigen, daß selbst ausgeschwemmte Malignomzellen nicht mehr angehen können (okkulte Infiltrationen, diskontinuierliche Tumorausbreitung, Randwirkung, s. S. 37 f.). Aus diesem Gedanken leitet sich das Therapieschema I ab.

II. Der Tumor wird im Sinne des Denkmodells I vorgeschädigt. Wesentliche Bedeutung hat der Gedanke, postoperativ ausgeschwemmte Tumorzellen chemotherapeutisch zu erfassen, um eine Nidation zu verhindern (Rezidiv-und Metastasenprophylaxe, s. S. 39). Es ist

theoretisch zu erwarten, daß ausgeschwemmte Tumorzellkomplexe, die noch keinen Anschluß an Wirtsgewebe gefunden haben, für die Chemotherapie besonders zugänglich sind (Randwirkung). Das Therapieschema II läßt somit theoretisch sehr günstige Erfolgsaussichten erwarten.

Im Vergleich der Behandlungserfolge (s. Tab. 6 u. 8) deutet sich tatsächlich eine größere Erfolgssicherheit des Behandlungsschemas II an, welches die prä-und postoperative Chemotherapie berücksichtigt.

3. Abschließende Bewertung der beiden Schemata

Die bislang mit dem Behandlungsschema II erzielten günstigen Ergebnisse zeigen, daß die präoperative Vorbehandlung mit ungefähr 200 mg Bleomycin genügt, um die Sicherheit an den Absetzungsfronten zu gewährleisten. Mit dem Therapieschema II sind folgende Vorteile verbunden:

I. Bessere Prophylaxe von Rezidiven, Lymphknoten-und Fernmetastasen wegen prä-und postchirurgischer Wirkungsmöglichkeit des Zytostatikums.

II. Schnellere postoperative Erholungsphase, weil die im Anschluß an die Tumorresektion verabreichte Bleomycin-Teildosis die per primam Wundheilung nicht stört. (Der klinische Eindruck ergab, daß die dem Behandlungsschema II ausgesetzten Patienten gegenüber den anderen, vermutlich wegen der verkürzten Dauer der Vorbehandlung, psychisch und physisch in besserer Verfassung waren und sich vom operativen Eingriff schneller erholten).

III. Geringerer Zeitverzug bis zur Operation.

IV. Flexibleres Kurschema. Je nach prätherapeutischem Befund und klinischer Reagibilität auf Bleomycin, können die Intervalle der adjuvanten zytostatischen Behandlung abgesteckt werden.

Die vorliegende Untersuchung ist als systematisierte Pilotstudie für 2 verschiedene Kombinationstherapien Bleomycin/Operation gedacht. Es wird angestrebt, einen Vergleich von Erfolgsbeurteilungen nach Anwendung anderer Therapieschemata zu ermöglichen. Weitere praxisnahe Therapiemodelle sind zu entwickeln, die Erkenntnisse aus experimentellen Arbeiten und klinische Erfahrungen berücksichtigen (s. S. 13-24 u. S. 31-36). Dabei ist an Zytostatika-Kombinationen und gezielte radiologische Interventionen zu denken (s. S. 27 f.)

6) ZUSAMMENFASSUNG

Die Setzung dieser Arbeit war die vergleichende Bewertung von 2 verschiedenen Therapieschemata zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle. Im THEORETISCHEN TEIL wurden die experimentellen Befunde über Bleomycin und Bleomycinwirkung zusammengestellt, um daraus Hinweise auf den Wirkungsmechanismus und die Erfolgsaussichten einer Kombinationstherapie zu gewinnen.

Bei den KLINISCH-EXPERIMENTELLEN UNTERSUCHUNGEN wurden 2 Behandlungskollektive miteinander verglichen:

Bei Kollektiv I wurde die volle kurative Bleomycindosis initial gegeben, anschließend die Radikaloperation durchgeführt.

Bei Kollektiv II wurde nur eine Einleitungsdosis Bleomycin gegeben, dann die Radikaloperation durchgeführt, dann bis zur kurativen Bleomycindosis aufgefüllt.

Es wurde festgestellt, daß die Heilungsquote beim Kollektiv II um 25 % höher lag als beim Kollektiv I, in dem bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung mehr Lokalrezidive und Fernmetastasen aufgetreten waren. Bei keinem der 64 Patienten war eine durch Bleomycin bedingte Lungenfibrose zu diagnostizieren.

Ein endgültiges Urteil über die Behandlungsergebnisse kann erst gefällt werden, wenn alle Patienten die 5-Jahres-Frist erreicht haben.

H) SCHRIFTTUM

(BLM: Bleomycin; SM: BLM-Symposium München, XI/73; CF: Cancer Congress Florenz, X/74)

I. Wirkungsweise:

1. ANDREEF, M. — Die Wirkung von BLM auf die DNA-Reduplikation am Modell des Ehrlich-Aszites-Tumors. SM
2. HAIDLE, C. W. — Fragmentation of DNA by BLM. Molecular Pharmac. 7, 645-652 (1971)
3. KANAMOTO, Y. — Effect of various anticancer agents on DNA polymerase. Gann 62, 121-129 (1971)
4. KOBAYASHI, T. — Reduced activity of DNA polymerase prepared from BLM-treated cancer cells. J. Antibiotics 24, 8, 519-525 (1971)
5. KUMMER, D. — In vitro Untersuchungen zur Wirkungsspezifität von BLM auf menschliche und tierische Tumoren. SM
6. MIYAKI, M., ONO, T. and H. UMEZAWA — Inhibition of ligase reaction by BLM. J. Antibiotics 24, 9, 587-592 (1971)
7. NAGATSU, M., OKAGAKI, T., RICHART, R. M. and A. LAMBERT — Effects of BLM on nuclear DNA in transplantable VX-2 carcinoma of rabbit. Cancer Res. 31, 992-996 (1971)
8. SAITO, M. and ANDOH, T. — Breakage of a DNA-protein complex induced by BLM and their repair in cultured mouse fibroblasts. Cancer Res. 33, 1696-1700 (1973)
9. UMEZAWA, H. — Chemie und Wirkungsmechanismus von BLM. Fa. MACK: Sonderdruck zum Symposium München (1973)
10. UMEZAWA, H., MÜLLER, W. E. G., TOTSUKA, A. und R. K. ZAHN — Wirkungsweise des Zytostatikums

BLM. Einfluß auf isolierte Enzymsysteme und auf Zellen in vitro und in vivo. SM

11. UMEZAWA, H., TAKEUCHI, T., HORI, S., SAWA, T. and M. ISHIZUKA — Studies on the mechanism of anti-tumor effect of BLM on squamous cell carcinoma. J. Antibiotics 25, 7, 409–420 (1972)

II. Wirkungen:

12. BARRANCO, S. C. and R. M. HUMPHREY — The effects of BLM on survival and cell progression in chinese hamster cells in vitro. Cancer Res. 31, 1218–1223 (1971)

13. BOLL, I und K. KASPAR — Die Wirkung von BLM auf die Zellkinetik von menschlichem Knochenmark in vitro. SM

14. BORNSTEIN, R. S., HUNGERFORD, D. A., HALLER, G., ENGSTROM, P. F. and Y. W. YARBRO — Cytogenetic effects of BLM therapy in man. Cancer Res. 31, 2004–2007 (1971)

15. BÜRKLE, G. — Autochthone Tiertumoren als Testmodelle für die Chemotherapie mit BLM. SM

16. BÜRKLE, G. — Autoradiographische Untersuchungen zur BLM-Wirkung auf verschiedene Wechselgewebe (Epithelien der Haut, der Speiseröhre, der Harnblase und des Dünndarms) im Experiment. SM

17. DUPLAN, J.-F. — Action radiosensibilatrice de la BLM sur les cellules tumorales. Bull. du Cancer 59, 419–428 (1972)

18. EHLERS, G. — Klinische, histologische und Feulgen-zytophotometrische Untersuchungen über die Wirksamkeit von BLM auf kutane Malignome. SM

19. ESSER, E., SCHUMANN, J. und M. WANNENMACHER — Zur Strahlenbehandlung inoperabler orofazialer Plattenepithelkarzinome nach pharmakologisch induzierter Teilsynchronisation. Dtsch. zahnärztl. Z. 30, 222–230 (1975)

20. MICHAELS, L., GREY, P. and K. E. K. ROWSON — Effects of BLM on human and experimental squamous carcinoma. J. Pathology 109, 315-321 (1973)

21. PAPE, H.-D., PFITZER, P. und I. SJEROBABIN — Die Charakterisierung von Zellpopulationen maligner Schleimhauttumoren und Metastasen durch DNS-Messungen. Dtsch. zahnärztl. Z. 31, 65-68 (1976)

22. RIEDE, U. N., KAISER, W., v. MATT, Ch. und H. P. ROHR — Beeinflussung der quantitativen Zytoarchitektur der Rattenleberzelle durch das Zytostatikum BLM. Zschr. Krebsforsch. 80, 323-334 (1973)

23. SCHUMANN, J. — Cellsynchronisation by BLM. CF

24. SCHUMANN, J. und W. GÖHDE — Teilsynchronisation von Tumorzellen durch BLM. SM

25. TERASIMA, T. and H. UMEZAWA — Lethal effect of BLM on cultured mammalian cells. J. Antibiotics 23, 6, 300-304 (1970)

26. TERASIMA, T., TAKABE, Y., KATSUMATA, T., WATANABE, M. and H. UMEZAWA — Effect of BLM on mammalian cell survival. J. Nat. Canc. Inst. 49, 1093-1100 (1972)

III. Dosierungsmuster:

27. JØRGENSEN, S. J. — Dose schedules in BLM treatment. Europ. J. Cancer 8, 93-97 (1972)

28. KRAKOFF, I. H. — Schedule-dependency of BLM in humans with cancer. CF

29. SKIPPER, H. E., SCHABEL, F. M. Jr., MELLETT, L. B., MONTGOMERY, J. A., WILKOFF, L. J., LLOYD, H. H. and R. W. BROCKMAN — Implications of biochemical, cytokinetic, pharmacologic and toxicologic relationships in design of

optimal therapeutic schedules. Cancer Chemotherapy Rep. I, 54, 6, 431-450 (1970)

30. TAKABE, Y., KATSUMATA, T., WATANABE, M. and T. TERASIMA — Lethal effect of BLM on cultured mouse L cells: Comparison between fractionated and continuous treatment. Gann 63, 645-646 (1972)

IV. Verabreichungsformen:

31. BILDER, J. — Klinische Erfahrungen mit der intraarteriellen Chemotherapie bei Malignomerkrankungen im Kiefer-Gesichts-Bereich. Öst. Z. Stomat. 66, 87-95 (1969)

32. HUNTINGTON, M. C., du PRIEST, R. W. and W. S. FLETCHER — Intra-arterial BLM therapy in inoperable squamous cell carcinomas. Cancer 31, 153-158 (1973)

33. MARKOWITZ, A. M. — in CONLEY, J.: CANCER OF THE HEAD AND NECK, Int. Workshop of Cancer, Washington: Butterworths 1967, S. 633-636: The role of perfusion chemotherapy in cancer of the head and neck.

34. SULLIVAN, R. D. — in CONLEY, J.: CANCER OF THE HEAD AND NECK, Int. Workshop of Cancer, Washington: Butterworths 1967, S. 615 ff.: Chemotherapy of head and neck cancer by protracted arterial infusu infusion.

35. SULLIVAN, R. D., MILLER, E., CHRYSSOCHOOS, T. and E. WATKINS Jr. — The clinical effects of the intravenous and intraarterial infusion of cancer chemotherapeutic compounds. Cancer Chemotherapy Rep. 16, 499-510 (1962)

V. Kombinationstherapie:

36. BERDAL, P. — Simultaneous intermittent BLM and radiological treatment of squamous cell carcinoma in head and neck. CF

37. BERDAL, P., EKROLL, T., IVERSEN, O. H. and R. WEYDE
Treatment of squamous cell carcinomas in head and neck with BLM and with combined BLM and X-rays.
Acta Otolaryng. 75, 318-320 (1973)

38. BITTER, K.
Experimentelle und klinische Untersuchungen zu einer BLM-Methotrexat-Kombination. SM

39. BITTER, K.
BLM-Methotrexate-combination in squamous cell carcinomas of the oral cavity. CF

40. BRUNNER, K.
Zur Kombinationstherapie mit BLM. SM

41. CONLEY, J.
in: CANCER OF THE HEAD AND NECK, Int. Workshop of Cancer, Washington: Butterworths 1967, S. 270 ff.

42. HARRISON, D. F. N.
in: CONLEY, J.: CANCER OF THE HEAD AND NECK, Int Workshop of Cancer, Washington: Butterworths 1967, S. 629-632: Combined chemotherapy and surgery in the management of head and neck cancer.

43. HARTENSTEIN, R.
Tierexperimentelle Untersuchungen über die konsekutive Kombinationsbehandlung mit BLM. SM

44. JØRGENSEN, S. J.
Time-dose relationships in combined BLM treatment and radiotherapy. Europ. J. Cancer 8, 531-534 (1972)

45. JUNGI, W. F. und H. J. SENN
Erste Erfahrungen mit BLM in fraktionierten kleinen Dosen, kombiniert mit Vincristin und Dexamethason bei malignen Lymphomen. SM

46. LISSAIOS, B.
Adjunctive chemotherapy in head and neck cancer. CF

47. PITTNER, W.
Erwägungen zur Kombination BLM/Bestrahlung. SM

48. RANKOW, R. M.
in CONLEY, J.: CANCER OF THE HEAD AND NECK, Int Workshop of Cancer, Washington: Butterworths 1967, S. 278 ff.:

Conservative operations for cancer of the floor of mouth, alveolus and neck.

49. RITTER, S. und G. BLUMENBERG — BLM in Kombination mit anderen Zytostatika. SM
50. RYGÅRD, J. — BLM supplement to irradiation in the treatment of highly differentiated squamous cell cancer of the head and neck. CF
51. SCHMIDT, W. — Klinische Aspekte zur BLM-Therapie beim Plattenepithelkarzinom. SM
52. SHANTA, V. — Combined therapy of oral cancer. III: BLM and radiation. CF
53. WINKLER, G. und F. EHRING — BLM-Behandlung fortgeschrittener Haut-und Schleimhauttumoren. SM

VI. Bewertungsmaßstäbe:

54. KARNOFSKY, D. A. — Meaningful clinical classification of therapeutic responses to anticancer drugs. Clin. Pharmacol. Ther. 2, 709 (1961) und In CONLEY, J.: CANCER OF THE HEAD AND NECK, Int. Workshop of Cancer, Washington: Butterworths 1967, S. 609-614: Medical chemotherapeutics.
55. KAUFMANN, H. — Allgemeine Gesichtspunkte zur Darstellung von Behandlungsergebnissen bei tödlich verlaufenden Erkrankungen. Strahlentherapie 130, 81 (1966)
56. MÜLLER, U. — Das TNM-System und seine Anwendung auf die Karzinome der Mundhöhle. Med. Diss., Hamburg 1962
57. SPIESSL, B. — In: PLATTENEPITHELKARZINOM DER MUNDHÖHLE, Stuttgart: Thieme 1966, S. 12-43 und 81-115.
58. SPIESSL, B., v. ALBERT, J., BITTER, K., BUSCH, W., v. DOMARUS, H., GASSER, D., GRASSER, H., HAHN, W., HAUSAMEN, J.-E., KOCH, H., MEHNERT,

H., MEISEL, H., PAPE, H.-D., PREIN, J., SCHRÖDER, F., SCHULZ, P., STEINHILBER, W. und E. WALDHART
Eine klinische Untersuchung zur Wertbestimmung der TNM-Klassifikation des Mundhöhlenkarzinoms. Dtsch. zahnärztl. Z. 28, 844-854 (1973)

59. THUMULKA, W.
Über Lebenszeit nach Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. Med. Diss., Heidelberg 1973

60. UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER
in: CLASSIFICATION OF MALIGNANT TUMOURS, Genova: U. I. C. C. 1968 und 1973, S. 9-16.

61. WILMS, K. und W. WILMANNS
Klinische Erfahrungen mit BLM bei der Behandlung von soliden Tumoren und Lymphogranulomatosen. SM

VII. Klinische Erfahrungen:

62. ANDREWS, E. J.
An in vivo evaluation of theimmunsuppressive action of BLM. Cancer Res. 32, 1993-1994 (1972)

63. BERNARD, P. A. M.
Therapeutical results obtained with BLM in 1000 cases of neck carcinoma. CF

64. BERTINO, J. R., MOSHER, M. B. and R. C. de CONTI
Chemotherapy of cancer of the head and neck. Cancer 31, 1141-1149 (1973)

65. BITTER, K.
Relations between histology, TNM-category and results of treatment with Methotrexate-BLM-combination in squamous cell carcinomas of the oral cavity. J. Max.-Fac. Surg. 1. 113-117 (1973)

66. BITTER, K.
Immunity suppression by BLM-Methotrexate combined treatment in patients with epidermoid carcinoma of the oral cavity. J. Max.-Fac. Surg. 2, 35-39 (1974)

67. BITTER, K. — Wirkung der BLM-Methotrexat-Kombination auf experimentelle Tumoren und auf Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle. Habil. Schr., Berlin 1974

68. BONADONNA, G., de LENA, M., MONFARDINI, S., BARTOLI, C., BAJETTA, E., BERETTA, G. and F. FOSSATI-BELLANI — Clinical trials with BLM in lymphomas and in solid tumors. Europ. J. Cancer 2, 205-215 (1972)

69. BREHM, G. — Dermatologische Gesichtspunkte zur zytostatischen Behandlung mit BLM. SM

70. CALAIS, P. — Eigene Erfahrung über Behandlung fortgeschrittener Tumoren im Kiefer-Gesichts-Bereich mit BLM. SM

71. FRANZ, G., KAETHER, M. und U. KRÄMER — Erfahrungen bei der Behandlung gynäkologischer Malignome mit BLM. SM

72. FRITSCH, H., DRINGS, P. und D. v. FOURNIER — Klinische Erfahrungen mit BLM bei verschiedenen metastasierenden Tumoren. SM

73. GALLMEIER, W. M. — BLM in der klinischen Onkologie. Therapiewoche 50, 4934-4936 (1973)

74. GALMARINI, F. C. — Chemotherapy in the treatment of advanced head and neck cancer. CF

75. GANZER, U. — Ergebnisse nach BLM-Behandlung inoperabler Tumoren im Kopf-und Halsbereich. Klinischer Bericht. SM

76. GERHARTZ, H. — Nebenwirkungen unter BLM. SM

77. GRÜNEBERG, V. — BLM-Therapie bei Malignom-Rezidiven im Mund-Kiefer-Bereich. SM

78. ICHIKAWA, T. — Die weitere Entwicklung der BLM-Behandlung. SM

79. ICHIKAWA, T. — BLM als spezifisches Mittel gegen Plattenepithelkrebs. Therapiewoche 50, 4920-4934 (1973)

80. ION, B. — Results obtained in the treatment of some neoplazial localisations with BLM preparate. CF

81. JAPP, H. Tumortherapie mit BLM. Schweiz. Med. Wschr. 103, 1333 (1973)

82. KAHRE, D. Wirkung des BLM bei Patienten mit nicht vorbehandelten Mundschleimhautkarzinomen. SM

83. KIMURA, K. Clinical experiences with BLM and other new agents in Japan. CF

84. KLEIBEL, F. und J. BECKER Zweijährige klinische Erfahrungen mit BLM. SM

85. KORNBLUT, A. D. BLM treatment in patients with inoperable malignancy of the head and neck. J. Oto-Rhino-Laryngology and its Borderlands 34, 325-330 (1972)

86. KROEGER, F. J., DENK, R., HAUSAMEN, J.-E., MELCHERT, F., ROUX, A. und H. H. STELZIG Röntgenologische Lungenveränderungen bei Patienten unter BLM-Therapie. SM

87. LUTZ, D. und A. STECHER Zur Wirkung von BLM auf Kulturen normaler Lymphozyten. SM

88. MARTIN, H. et B. GIGNOUX La BLM dans les néoplasmes de la sphère orale. Lyon Med. 228, 295-296 (1972)

89. MELCHERT, F. Die Behandlung des fortgeschrittenen Kollum-Karzinoms mit BLM. SM

90. MÜLLER-KORTKAMP, G. Erfahrungen mit BLM in der Tumorbehandlung von HNO-Patienten. SM

91. NÄTHER, B. und H. BLÄSIG BLM bei gynäkologischen Plattenepithelkarzinomen. SM

92. OHNO, R., NISHIWAKI, H., UETANI, T., HIRANO, M., MIUTA, M. and K. YAMADA Lack of immunsuppressive effect of BLM on the primary response of mice to sheep red blood cells. Gann 62, 267-274 (1971)

93. PAULISCH, R. Klinische Ergebnisse mit BLM. SM

94. RHOMBERG, W., SCHMOLL, H. J., SEELIG, I. und D. GEFELLER Zur Behandlung solider Tumoren mit BLM. SM

95. SONNTAG, R. W. The treatment of testicular carcinoma with BLM and CCNU. SM

96. UENO, T., SHIMIZU, M., MICHI, K., ISHIBASHI, K. und G. KOHAMA — Klinische Erfahrungen über die Behandlung mit BLM von 551 Fällen der Mundhöhlenkarzinome in Japan. Bull. Tokyo Med. Dent. Univ., 20, 193-201 (1973)

97. ZWINTZ, E. — BLM-Therapie beim nichtoperierten und operierten Bronchuskarzinom. SM

I) ANERKENNUNG

Für die freundliche Überlassung des Themas, die Erlaubnis, archivierte Krankenakten der Klinik einzusehen, und für hilfreiche Anregungen, schulde ich dem Direktor der Klinik für Kiefer-und Gesichtschirurgie des Städt. Katharinenhospitals Stuttgart, Herrn Professor Dr. Dr. Helmut SCHÜLE, großen Dank.

Dem Ordinarius für Kiefer-und Gesichtschirurgie am Zentrum für Zahn-, Mund-und Kieferheilkunde der Universität Tübingen, Herrn Professor Dr. Dr. Norbert SCHWENZER, danke ich für die Übernahme des Referats.

Den Herren Oberärzten Dr. Dr. Heinz A. LÜBBE und Dr. Frank KEHRER bin ich für ihr Entgegenkommen bei der Nachuntersuchung sehr dankbar.

Frau Privatdozentin Dr. Brigitte KRAUS vom Pathologischen Institut des Katharinenhospitals (Ärztl. Direktor: Prof. Dr. H. CAIN) danke ich vielmals für die Bereitschaft, mir ihre patho-histologischen Befunde und Bildmaterial zur Verfügung zu stellen.

Schwester Aloysia FRÖHLICH hat im Laufe von mehr als 25 Jahren viele im Katharinenhospital wegen Krebs im Mund-und Kieferbereich behandelte Patienten gepflegt.

LEBENSLAUF

Am 15. November 1950 wurde ich, Hans Dieter Werner Schwertfeger, als Sohn des Werner P. Schwertfeger und seiner Gattin, Elfriede Schwertfeger-Sailer, in Stuttgart geboren.

1957 – 1963:	Volksschule in Asperg/Württemberg.
1963 – 1965:	Mittelschule in Bietigheim/Württemberg.
1965 – 1971:	Gymnasium in Bietigheim. Erlangung der Hochschulreife.
1971 – 1976:	Studium der Zahnheilkunde an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Abschluß der Zahnärztlichen Prüfung mit dem Gesamtergebnis "sehr gut" am 8. Dezember 1976.
Seit 1977:	Tätigkeit in freier Allgemeinpraxis in Marktoberdorf/Ostallgäu.